

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 ml di soluzione (50 mg/ml).

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione (50 mg/ml).

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione (50 mg/ml).

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante espresso in cellule ovariche di criceto (Chinese Hamster Ovary).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.  
Soluzione iniettabile.

SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (SureClick).  
Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Artrite reumatoide

SOLYMBIC, in combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

SOLYMBIC può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

SOLYMBIC, in associazione con metotressato, riduce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente e migliora la funzionalità fisica in questa popolazione di pazienti.

### Artrite idiopatica giovanile

#### *Artrite associata ad entesite*

SOLYMBIC è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite associata a entesite nei pazienti dai 6 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti alla terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

### Spondiloartrite assiale

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.

#### *Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA*

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA, ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.

### Artrite psoriasica

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia è stata inadeguata. SOLYMBIC riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia (vedere paragrafo 5.1) e migliora la funzionalità fisica.

### Psoriasi

SOLYMBIC è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

#### Psoriasi a placche pediatrica

SOLYMBIC è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata o siano candidati inappropriati alla terapia topica ed alle fototerapie.

### Idrosadenite suppurativa (HS)

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS.

### Malattia di Crohn

SOLYMBIC è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.

### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

SOLYMBIC è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria ad una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

### Colite ulcerosa

SOLYMBIC è indicato nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.

### Uveite

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dell'uveite non infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con SOLYMBIC deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per le quali SOLYMBIC è indicato. Gli oculisti sono invitati a consultare uno specialista appropriato prima di iniziare il trattamento con SOLYMBIC (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti trattati con SOLYMBIC deve essere consegnata una speciale scheda di allerta.

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica d'iniezione di SOLYMBIC, i pazienti possono eseguire da soli l'iniezione, se il medico lo ritiene opportuno, e con controlli medici periodici, secondo necessità.

Durante il trattamento con SOLYMBIC, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

### Posologia

#### *Artrite reumatoide*

La dose di SOLYMBIC raccomandata per i pazienti adulti con artrite reumatoide è di 40 mg di adalimumab in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea. Il metotressato deve essere continuato durante il trattamento con SOLYMBIC.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidi o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con SOLYMBIC. Per quanto riguarda la combinazione con altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione nella risposta possono beneficiare di un aumento della dose a 40 mg di adalimumab ogni settimana.

I dati disponibili di adalimumab suggeriscono che la risposta clinica viene di solito ottenuta entro 12 settimane di trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

### Interruzione della dose

Ci potrebbe essere necessità di interruzione della somministrazione, per esempio prima di un intervento chirurgico o in caso di grave infezione.

La re-introduzione di SOLYMBIC, dopo sospensione di 70 giorni o più, dovrebbe determinare una risposta clinica della stessa importanza e con un profilo di sicurezza simile rispetto a prima della sospensione del dosaggio.

#### *Spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e artrite psoriasica*

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti affetti da spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e per i pazienti con artrite psoriasica è di 40 mg di adalimumab somministrati ogni due settimane, in dose singola, per via sottocutanea.

Per tutte le indicazioni sopra riportate, i dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente ottenuta entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere attentamente riconsiderata.

#### *Psoriasi*

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti adulti è costituita da una dose iniziale pari a 80 mg, somministrati per via sottocutanea, seguita da una dose pari a 40 mg, per via sottocutanea, somministrati a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale.

Sarebbe opportuno valutare attentamente se sia il caso di proseguire la terapia oltre le 16 settimane qualora i pazienti non abbiano sviluppato una risposta soddisfacente entro tale periodo.

Dopo 16 settimane, i pazienti con una risposta inadeguata possono beneficiare di un incremento della frequenza della dose a 40 mg ogni settimana. Devono essere attentamente riconsiderati i benefici ed i rischi della terapia settimanale continuativa in pazienti con una risposta inadeguata dopo l'aumento della frequenza della dose (vedere paragrafo 5.1). Se si ottiene una risposta adeguata aumentando la frequenza della dose, la dose può essere successivamente ridotta a 40 mg a settimane alterne.

#### *Idrosadenite suppurativa*

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti adulti con idrosadenite suppurativa (HS) è inizialmente di 160 mg al giorno 1 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg due settimane dopo al giorno 15 (somministrati in due iniezioni da 40 mg in un giorno). Due settimane dopo (giorno 29) continuare con una dose di 40 mg a settimana. Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con SOLYMBIC. Durante il trattamento con SOLYMBIC si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

La prosecuzione della terapia oltre 12 settimane di trattamento deve essere valutata attentamente se i pazienti non sono migliorati in tale periodo.

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con SOLYMBIC 40 mg ogni settimana (vedere paragrafo 5.1).

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

#### *Malattia di Crohn*

La dose di SOLYMBIC raccomandata in caso di terapia di induzione è pari a 80 mg alla settimana 0 per i pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, seguita da una dose di 40 mg alla settimana 2. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 (tale dose può essere somministrata

praticando quattro iniezioni nel corso di un giorno oppure due iniezioni al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2, tenendo presente che il rischio di eventi avversi risulta maggiore durante l'induzione.

Dopo il trattamento di induzione, la dose indicata è pari a 40 mg a settimane alterne, somministrata per via sottocutanea. In alternativa, nel caso in cui un paziente abbia interrotto il trattamento con SOLYMBIC e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con SOLYMBIC può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione qualora sia trascorso un periodo di 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

Nel corso della terapia di mantenimento, il dosaggio di corticosteroidi può essere gradatamente ridotto in base alle linee guida elaborate per la gestione clinica della malattia.

Alcuni pazienti nei quali la risposta alla terapia si riduce possono trarre giovamento da un aumento della frequenza della somministrazione a 40 mg di SOLYMBIC ogni settimana.

I pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la quarta settimana potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. Nei pazienti in cui la risposta alla terapia risulti inadeguata entro questo periodo di tempo, deve essere attentamente valutata la necessità di istituire una terapia continuata.

#### *Colite ulcerosa*

Il regime posologico di induzione raccomandato per SOLYMBIC per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (la dose può essere somministrata attraverso 4 iniezioni in un giorno o come due iniezioni al giorno, per due giorni consecutivi) e 80 mg alla settimana 2. Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 40 mg a settimane alterne per iniezione sottocutanea.

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere ridotti progressivamente in accordo alle linee guida di pratica clinica.

I pazienti in cui si documenta una riduzione della risposta possono trarre giovamento da un aumento della frequenza di somministrazione a 40 mg di SOLYMBIC ogni settimana.

La risposta clinica si raggiunge di solito entro le 2-8 settimane di trattamento. La terapia con SOLYMBIC non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

#### *Uveite*

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti adulti affetti da uveite è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con adalimumab in monoterapia. Il trattamento con SOLYMBIC può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori non biologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con SOLYMBIC.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati su base annua (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

### Compromissione della funzione renale e/o epatica

Adalimumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere fornite raccomandazioni posologiche.

### Popolazione pediatrica

SOLYMBIC è disponibile solo come siringa preriempita da 20 mg o 40 mg e penna preriempita da 40 mg. Non è possibile somministrare SOLYMBIC ai pazienti pediatrici che richiedono meno di una dose piena di 20 mg o 40 mg. Se un dosaggio alternativo è richiesto, altri prodotti con adalimumab che offrono una tale opzione devono essere usati.

#### *Artrite associata ad entesite*

La dose raccomandata di SOLYMBIC nei pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 anni in poi, è di 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, fino ad una dose singola massima di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea. Il volume d'iniezione viene scelto in base all'altezza e al peso del paziente (tabella 1).

Adalimumab non è stato studiato nei pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite associata ad entesite.

**Tabella 1. Dose di SOLYMBIC in milligrammi (mg) per altezza e peso dei pazienti con con artrite associata ad entesite**

Altezza (cm)	Peso corporeo totale (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-
110	-	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	20	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*
170	-	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*
180	-	-	-	-	-	-	-	40*	40*	40*	40*	40*	40*

\* La dose singola massima è di 40 mg (0,8 ml)

- Non applicabile. SOLYMBIC è disponibile solo come siringa preriempita da 20 mg e 40 mg e penna preriempita da 40 mg

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

La dose raccomandata di SOLYMBIC è di 0,8 mg per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 40 mg per dose) somministrati per via sottocutanea, una volta a settimana per le prime due dosi e, successivamente, a settimane alterne. Il proseguimento della terapia oltre le 16 settimane dovrebbe essere attentamente valutato in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Laddove sia indicato il ritrattamento con SOLYMBIC, devono essere seguite le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

La sicurezza di adalimumab nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche è stata valutata per un periodo medio di 13 mesi.

I pazienti con età superiore ai 4 anni, ma con peso inferiore ai 23 kg o tra i 29 e 46 kg non possono ricevere un dosaggio con questo prodotto. Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 4 anni in questa indicazione.

La dose da somministrare è selezionata in base al peso corporeo del paziente (tabella 2).

**Table 2 Dose di SOLYMBIC in milligrammi (mg) in base al peso in pazienti con psoriasi pediatrica**

Peso corporeo (kg)	Dose per la psoriasi pediatrica
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Non applicabile, SOLYMBIC è solo disponibile come siringa preriempita da 20 mg e 40 mg e penna preriempita da 40 mg.

#### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

##### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici < 40 kg:

La dose di induzione raccomandata di SOLYMBIC nei soggetti pediatrici con malattia di Crohn di grado severo è 40 mg alla settimana 0 seguita da 20 mg alla settimana 2. Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia può essere usato un regime di 80 mg alla settimana 0 (la dose può essere somministrata come due iniezioni in un giorno), e 40 mg alla settimana 2, con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi può essere più elevato con l'uso della dose di induzione più alta.

Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 20 mg a settimane alterne attraverso una iniezione sottocutanea. Alcuni soggetti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento della frequenza della dose a 20 mg di SOLYMBIC ogni settimana.

##### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici ≥ 40 kg:

La dose di induzione raccomandata di SOLYMBIC nei soggetti pediatrici con malattia di Crohn attiva di grado severo è 80 mg alla settimana 0 seguita da 40 mg alla settimana 2. Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia può essere usato un regime di 160 mg alla settimana 0 (la dose può essere somministrata come quattro iniezioni in un giorno o come due iniezioni al giorno per due giorni consecutivi), e 80 mg alla settimana 2, con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi può essere più elevato con l'uso della dose di induzione più alta.

Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 40 mg a settimane alterne attraverso un'iniezione sottocutanea. Alcuni soggetti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento della frequenza della dose a 40 mg di SOLYMBIC ogni settimana.

La terapia continuata deve essere attentamente considerata in un soggetto che non risponde alla settimana 12.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni di età in questa indicazione.

#### *Idrosadenite suppurativa pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età 12-17 anni non è stata ancora stabilita per l'idrosadenite suppurativa. Non ci sono dati disponibili. Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.



### *Colite ulcerosa pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età 4-17 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati. Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 4 anni in questa indicazione.

### *Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante*

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nella popolazione pediatrica nelle indicazioni di spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

### *Uveite pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età compresa tra i 2 ed i 17 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

### Modo di somministrazione

SOLYMBIC è somministrato per iniezione sottocutanea. Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Per i pazienti che necessitano la somministrazione di una dose piena di 20 mg o 40 mg sono disponibili una penna da 40 mg ed una siringa preriempita da 20 mg o 40 mg.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tubercolosi attiva o altre gravi infezioni come sepsi ed infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il marchio di fabbrica ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

### Infezioni

I pazienti in trattamento con antagonisti del TNF sono più suscettibili alle infezioni gravi. Una funzione polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni.

I pazienti devono pertanto essere attentamente esaminati per la valutazione di infezioni, compresa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con SOLYMBIC. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con SOLYMBIC non deve essere iniziata in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni croniche o localizzate, fino a che queste non siano sotto controllo. In pazienti che sono stati esposti alla tubercolosi ed in pazienti che hanno viaggiato in aree ad alto rischio di tubercolosi o di micosi endemiche, quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, il rischio ed i benefici del trattamento con SOLYMBIC devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere Altre infezioni opportunistiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con SOLYMBIC devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una completa valutazione diagnostica. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di SOLYMBIC deve essere interrotta e deve essere istituita una idonea terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo. I medici devono porre cautela nell'usare SOLYMBIC in pazienti

con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

### *Gravi infezioni*

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causata da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con adalimumab.

Altre infezioni gravi osservate nel corso di studi clinici includono polmonite, pielonefrite, artrite settica e setticemia. Sono stati riportati casi di ospedalizzazione o di eventi fatali associati alle infezioni.

### *Tubercolosi*

È stata riportata tubercolosi, inclusa riattivazione e nuova manifestazione di tubercolosi, in pazienti che utilizzano adalimumab. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con SOLYMBIC, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva o inattiva ("latente"). Tale valutazione deve includere un'anamnesi clinica dettagliata dei pazienti con una storia pregressa di tubercolosi o eventuali contatti con persone affette da tubercolosi attiva, e con precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella scheda di allerta del paziente. I prescrittori devono porre attenzione al rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se si diagnostica una tubercolosi attiva, la terapia con SOLYMBIC non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In tutte le situazioni di seguito descritte è opportuno effettuare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio della terapia.

Se si sospetta una tubercolosi latente, deve essere consultato un medico specializzato nel trattamento della tubercolosi.

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con SOLYMBIC deve essere istituito il trattamento di profilassi anti-tubercolare in accordo alle raccomandazioni locali.

L'istituzione di un trattamento di profilassi anti-tubercolare deve essere presa in considerazione anche prima di iniziare il trattamento a base di SOLYMBIC in pazienti con diversi o significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi e in quei pazienti che all'anamnesi presentano una storia personale di tubercolosi latente o attiva nei quali non sia possibile confermare se il ciclo di trattamento cui sono stati sottoposti sia risultato adeguato.

Nonostante il trattamento di profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di riattivazione di tubercolosi in pazienti trattati con adalimumab. Nel corso del trattamento con adalimumab, alcuni pazienti trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno manifestato nuovamente la comparsa di tubercolosi.

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se, durante o dopo la terapia con SOLYMBIC, si manifestano segni/sintomi indicativi di possibile infezione tubercolare (per es. tosse persistente, deperimento, perdita di peso, febbre moderata, svogliatezza).

### *Altre infezioni opportunistiche*

In pazienti che hanno assunto adalimumab sono stati osservati casi di infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive. Queste infezioni non sono state correttamente diagnosticate in pazienti che assumevano antagonisti del TNF e ciò ha comportato un ritardo nel trattamento appropriato, talvolta con esito fatale.

In pazienti che sviluppano segni e sintomi quali febbre, malessere, perdita di peso, sudorazione, tosse, dispnea e/o infiltrato polmonare o altre malattie sistemiche gravi con o senza shock concomitante, si deve sospettare un'infezione fungina invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di SOLYMBIC. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

### Riattivazione dell'Epatite B

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con SOLYMBIC, i pazienti devono essere testati per l'infezione da virus dell'epatite B. Si raccomanda la consultazione di un medico con esperienza nel trattamento dell'epatite B per quei pazienti che risultano positivi al test per l'epatite B.

I portatori del virus dell'epatite B che necessitano di un trattamento con SOLYMBIC devono essere attentamente monitorati allo scopo di rilevare la comparsa dei segni e sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B non solo nel corso di tutta la terapia, ma anche durante i mesi successivi alla sospensione della terapia. Non sono disponibili dati adeguati derivanti dal trattamento di pazienti portatori del virus dell'epatite B, sottoposti a terapia anti-virale al fine di evitare la riattivazione del virus dell'epatite B, in concomitanza con la terapia con antagonisti del TNF. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione del virus dell'epatite B, la somministrazione di SOLYMBIC deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

### Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barré. I prescrittori devono usare cautela nell'uso di SOLYMBIC in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di SOLYMBIC deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppino una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con SOLYMBIC e ad intervalli regolari durante il trattamento al fine di valutare le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale pregresse o in fase di sviluppo.

### Reazioni allergiche

Nel corso degli studi clinici, reazioni allergiche gravi associate ad adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate ad adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di SOLYMBIC deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

### Gomma naturale secca

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita o della penna contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

### Immunosoppressione

In uno studio su 64 pazienti con artrite reumatoide, sottoposti a trattamento con adalimumab, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, né riduzione dei livelli delle immunoglobuline o cambiamenti nel numero dei linfociti T, B, delle cellule NK, dei monociti/macrofagi e dei neutrofili.

### Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nelle sezioni controllate degli studi clinici di adalimumab con farmaci anti-TNF, sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma, nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi post-marketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Casi di tumori, alcuni fatali, sono stati riportati in bambini, adolescenti e adulti di giovane età (fino all'età di 22 anni) trattati con agenti antagonisti del TNF (inizio della terapia  $\leq 18$  anni), compreso adalimumab, negli studi post-marketing. Circa metà dei casi sono stati linfomi. Gli altri casi hanno rappresentato una molteplicità di differenti tumori e hanno incluso rari tumori solitamente associati con immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di tumori in bambini ed adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi post-marketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dalla combinazione di azatioprina o 6-mercaptopurina ed SOLYMBIC. Nei pazienti trattati con SOLYMBIC il rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T non può essere escluso (vedere paragrafo 4.8).

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con anamnesi positiva per neoplasie o su pazienti nei quali il trattamento con adalimumab è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con SOLYMBIC in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con SOLYMBIC, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o soggetti affetti da psoriasi che presentano storia clinica di trattamento con PUVA, devono essere esaminati per valutare la presenza di un eventuale tumore della pelle non melanotico. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico esplorativo sulla valutazione dell'uso di un altro agente antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) da moderata a grave, furono riportate, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti controllo, più neoplasie, soprattutto al polmone o alla testa ed al collo. Tutti i pazienti avevano una storia di grandi fumatori. Pertanto, deve essere usata cautela quando si utilizza qualsiasi antagonista-TNF in pazienti affetti da COPD, così come in pazienti con aumentato rischio di neoplasia dovuta al fumo eccessivo.

In base ai dati attuali non è noto se il trattamento con adalimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o cancro del colon. Tutti i pazienti affetti da colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti affetti da colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base a raccomandazioni locali.

#### Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, sono stati segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (per esempio, trombocitopenia, leucopenia). Durante il trattamento con SOLYMBIC tutti i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico per ottenere adeguata assistenza nel caso in cui si manifestino segni e sintomi che suggeriscano la presenza di discrasia ematica (per esempio, febbre persistente, ecchimosi, emorragia, pallore). Nel caso di pazienti che presentino confermate significative alterazioni a carico del sistema emopoietico, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di SOLYMBIC.

#### Vaccinazioni

Risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza sono state osservate in uno studio condotto su 226 soggetti adulti affetti da artrite reumatoide che sono stati trattati con adalimumab o con placebo. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che stanno assumendo adalimumab.

Nei pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia a base di SOLYMBIC si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

Pazienti trattati con SOLYMBIC possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi. La somministrazione di vaccini vivi a bambini esposti ad SOLYMBIC nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di SOLYMBIC alla madre durante la gravidanza.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

In uno studio clinico con un altro farmaco anti-TNF sono stati osservati il peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e l'aumento di mortalità ad essa correlata. Anche in pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. SOLYMBIC deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). SOLYMBIC è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con SOLYMBIC deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

#### Processi autoimmuni

Il trattamento con SOLYMBIC può indurre la formazione di anticorpi autoimmuni. Non è noto l'impatto del trattamento a lungo termine con SOLYMBIC sullo sviluppo di malattie autoimmuni. Se un paziente sviluppa sintomi indicativi di sindrome simile al lupus a seguito di trattamento con SOLYMBIC e risulta positivo per gli anticorpi contro il DNA a doppia catena, non deve essere somministrato un ulteriore trattamento con SOLYMBIC (vedere paragrafo 4.8).

#### Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia combinata con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con la combinazione di anakinra

ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito alla combinazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, la combinazione di SOLYMBIC con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di SOLYMBIC con altri DMARD biologici (per es. anakinra e abatacept) o altri antagonisti del TNF non è raccomandata sulla base di un possibile aumento del rischio di infezioni, incluse infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5).

#### Interventi chirurgici

Nei pazienti trattati con adalimumab c'è un'esperienza limitata, relativa alla sicurezza di procedure chirurgiche. Nel caso in cui si pianifichi un intervento chirurgico si deve considerare la lunga emivita di adalimumab. Un paziente che dovesse essere sottoposto ad intervento chirurgico, durante il trattamento con SOLYMBIC, deve essere attentamente seguito per lo sviluppo di infezioni, nel qual caso andrebbero intraprese opportune azioni. C'è un'esperienza limitata per quanto riguarda la sicurezza in pazienti sottoposti ad interventi di artroplastica in corso di trattamento con adalimumab.

#### Ostruzione dell'intestino tenue

La mancata risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi rigida fibrotica che può richiedere un intervento chirurgico. I dati disponibili suggeriscono che adalimumab non peggiora o causa stenosi.

#### Pazienti anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con adalimumab è stata superiore rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni (1,5%). Alcuni di questi hanno avuto un esito fatale. Particolare attenzione per quanto riguarda il rischio di infezione deve essere prestata nel trattamento dei pazienti anziani.

#### Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con adalimumab è stata studiata in monoterapia e in associazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando adalimumab è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di adalimumab senza il metotressato ha determinato un aumento della formazione di anticorpi, un aumento della clearance ed una riduzione dell'efficacia di adalimumab (vedere paragrafo 5.1).

La combinazione di SOLYMBIC e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di SOLYMBIC e abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con SOLYMBIC.

## Gravidanza

Per adalimumab sono disponibili dati clinici limitati su gravidanze esposte.

In uno studio di tossicologia dello sviluppo condotto su scimmie, non è stata riscontrata tossicità nella madre, nè embriotossicità o teratogenicità. Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità postnatale di adalimumab (vedere paragrafo 5.3).

A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. La somministrazione di SOLYMBIC non è, pertanto, consigliata in gravidanza.

Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero dei bambini nati da madri trattate con adalimumab durante la gravidanza. Di conseguenza, questi bambini sono soggetti ad un maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

## Allattamento

Non è noto se adalimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione.

Comunque, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con SOLYMBIC.

## Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sugli effetti di adalimumab sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

SOLYMBIC altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di SOLYMBIC si possono verificare vertigini e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Adalimumab è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici principali controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti affetti da artrite reumatoide ad insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), così come su pazienti affetti da spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite. Gli studi registrativi controllati sono stati condotti su 6.089 pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab e su 3.801 pazienti cui è stato somministrato placebo o un comparatore attivo durante il periodo di controllo.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante la fase in doppio cieco, controllata, degli studi registrativi è stata del 5,9% per i pazienti che hanno assunto adalimumab e del 5,4% per i pazienti trattati con il controllo.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono infezioni (quali rinofaringiti, infezione delle alte vie respiratorie e sinusite), reazioni al sito di somministrazione (eritema, prurito, emorragia, dolore o tumefazione), cefalea e dolore muscoloscheletrico.

Sono state riportate reazioni avverse gravi per adalimumab. I farmaci anti-TNF, come SOLYMBIC, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro.

A seguito della somministrazione di adalimumab, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali (inclusi casi di sepsi, infezioni opportunistiche e TBC), riattivazione dell'infezione da HBV e vari tipi di tumori maligni (inclusi casi di leucemia, linfomi e linfoma epato-splenico a cellule T-HSTCL).

Sono state inoltre riportate gravi reazioni ematologiche, neurologiche e autoimmuni. Queste ultime includono rari casi di pancitopenia, anemia aplastica, eventi di demielinizzazione centrale e periferica e casi di lupus, condizioni lupus-correlate e sindrome di Stevens-Johnson.

### Popolazione pediatrica

#### *Effetti indesiderati in pazienti pediatrici*

In generale, gli eventi avversi nei pazienti pediatrici sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti adulti sia in termini di frequenza che di tipologia.

### Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post-marketing riportati nella tabella 3 ed è classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$  e non nota – la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. È stata inclusa la frequenza più elevata osservata tra le varie indicazioni. Nella colonna Classificazione per sistemi ed organi compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 3 Effetti indesiderati**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)
	Comune	infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine,



Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		infezioni articolari
	Non comune	infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite <sup>1)</sup>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna,
	Non comune	linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	leucemia <sup>1)</sup>
	Non nota	linfoma epato-splenico a cellule T <sup>1)</sup> Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) <sup>1)</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	sarcoidosi <sup>1)</sup> , vasculite
	Raro	anafilassi <sup>1)</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	iperlipidemia
	Comune	ipokaliemia,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	accidente cerebrovascolare <sup>1)</sup> , tremore, neuropatia
	Raro	sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
Patologie dell'occhio	Comune	disturbi visivi, congiuntiviti, blefarite, edema periorbitale
	Non comune	diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	tachicardia
	Non comune	infarto del miocardio <sup>1)</sup> , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	arresto cardiaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie vascolari	Comune	ipertensione, vampate, ematoma
	Non Comune	aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	asma, dispnea, tosse
	Non comune	embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca
	Non comune	pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	perforazione intestinale <sup>1)</sup>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	aumento degli enzimi epatici
	Non comune	colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	epatite riattivazione epatite B <sup>1)</sup> , epatite autoimmune <sup>1)</sup>
	Non noto	insufficienza epatica <sup>1)</sup>

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare) <sup>1)</sup> , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Non comune	sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	eritema multiforme <sup>1)</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutanea <sup>1)</sup>
	Non nota	peggioramento dei sintomi di dermatomiosite <sup>1)</sup>
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico
	Comune	spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	sindrome simile al lupus <sup>1)</sup>
Patologie renali e urinarie	Comune	insufficienza renale, ematuria
	Non comune	nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	dolore toracico, edema,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non comune	piressia <sup>1)</sup>  infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	disturbi del sangue e della coagulazione (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi antiDNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	difficoltà di cicatrizzazione

\* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8

\*\* tra cui studi di estensione in aperto

<sup>1)</sup> tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

#### Idrosadenite suppurativa

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è simile al profilo di sicurezza noto di adalimumab.

#### Uveite

Il profilo di sicurezza nei pazienti affetti da uveite trattati con adalimumab a settimane alterne è coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Reazioni nel sito di iniezione*

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il 12,9% dei pazienti trattati con adalimumab ha manifestato reazioni nel sito d'iniezione (eritema e/o prurito, emorragia, dolore o edema), contro il 7,2% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del farmaco.

##### *Infezioni*

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il tasso d'infezione è stato di 1,51 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 1,46 per paziente/anno nel gruppo trattato con placebo e con controllo attivo. Le infezioni sono state rappresentate principalmente da rinofaringiti, infezioni delle vie respiratorie superiori e sinusite. La maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere adalimumab dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 0,03 per paziente/anno in quello trattato con placebo e con controllo attivo.

Nel corso degli studi controllati ed in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (ad es., da istoplasmosi disseminata o

extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergillosi e listeriosi). La maggior parte dei casi di tubercolosi si è verificata nel corso dei primi otto mesi dall'inizio della terapia e possono essere interpretati come una recrudescenza della malattia latente.

#### *Neoplasie e malattie linfoproliferative*

Nel corso di studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state osservate neoplasie maligne nei 249 pazienti pediatrici con un'esposizione di 655,6 anni/paziente. In aggiunta non sono state osservate neoplasie maligne nei 192 pazienti pediatrici con un'esposizione di 498,1 anni/paziente durante uno studio eseguito somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, sono stati osservati con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni/paziente fra 5.291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, carcinomi a cellule squamose si sono verificati con tassi (95% di intervallo di confidenza) di 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Il tasso (95% di intervallo di confidenza) di linfomi è stato di 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinati dati di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con adalimumab di una durata media di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 anni/paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è circa 8,5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è circa 1,3 per 1.000 anni/paziente.

In una esperienza post-marketing, dal gennaio 2003 a dicembre 2010, principalmente in pazienti affetti da artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è di circa 2,7 per 1.000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono di circa 0,2 e 0,3 per 1.000 anni trattamento/paziente (vedere paragrafo 4.4).

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con adalimumab (vedere paragrafo 4.4).

#### *Autoanticorpi*

Nel corso di studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, in varie occasioni, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo all'arruolamento, ha presentato valori positivi alla settimana 24. Due pazienti su 3.441 trattati con adalimumab nel corso di tutti gli studi condotti sull'artrite reumatoide e sull'artrite psoriasica hanno manifestato segni clinici che indicavano l'inizio di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

## *Eventi epato-biliari*

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 3,7% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 ai 17 anni di età, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 6,1% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,3% dei pazienti trattati con il farmaco di controllo. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi ALT si sono verificati con l'uso concomitante di metotressato. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nello studio clinico di fase 3 con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e < 4 anni.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa con un periodo di controllo che va da 4 a 52 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nello 0,9% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di Chron in età pediatrica, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dei due regimi posologici aggiustati per il peso corporeo per la terapia di mantenimento che segue la terapia di induzione aggiustata per il peso fino a 52 settimane, sono stati trovati livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori basali.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con Psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nell'1,8% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab in pazienti pediatrici con psoriasi a placche non si è verificato alcun aumento dei livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4) in pazienti con idrosadenite suppurativa, con una durata del periodo di controllo tra 12 e 16 settimane, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1) in pazienti con uveite fino a 80 settimane con un'esposizione mediana rispettivamente di 166,5 giorni nei pazienti trattati con adalimumab e di 105,0 giorni nei pazienti trattati con il controllo, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 2,4% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno gravi che possono precedere l'insufficienza epatica, come l'epatite, inclusa l'epatite autoimmune.

## Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

Negli studi sulla malattia di Crohn negli adulti, con la combinazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a adalimumab da solo.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità legata al dosaggio durante gli studi clinici. La dose più elevata valutata è stata quella costituita da dosi multiple di 10 mg/kg per via endovenosa; tale dose risulta equivalente a circa 15 volte la dose raccomandata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

SOLYMBIC è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

### Meccanismo d'azione

Adalimumab si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare, p55 e p75.

Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un IC50 di 0,1-0,2 nM).

### Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva-PCR, velocità di eritrosedimentazione -VES) e delle citochine sieriche (IL-6) nei pazienti con artrite reumatoide rispetto al valore basale. Anche i livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), coinvolte nel rimodellamento tissutale responsabile della distruzione della cartilagine, erano diminuiti in seguito alla somministrazione di adalimumab. I pazienti trattati con adalimumab hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni emato-chimici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con adalimumab, in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare, da malattia di Crohn, colite ulcerosa e idrosadenite suppurativa è stata anche osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti affetti dalla malattia di Crohn è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.



## Efficacia e sicurezza clinica

### *Artrite reumatoide*

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD incluso il metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. Adalimumab 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco dei farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab attraverso iniezione sottocutanea ogni due settimane con placebo a settimane alterne, o ogni settimana per 26 settimane; il placebo è stato somministrato ogni settimana per la stessa durata. Non è stato consentito l'uso di altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia.

Allo studio AR III hanno partecipato 619 pazienti, di età  $\geq 18$  anni, con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Lo studio AR IV ha valutato in primo luogo la sicurezza in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  anni. La popolazione studiata era costituita sia da pazienti mai trattati con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, sia da pazienti che avevano continuato la terapia anti-reumatica preesistente a condizione che questa fosse stabile da un minimo di 28 giorni. Queste terapie includono metotressato, leflunomide, idrossiclorochina, sulfasalazina e/o sali d'oro. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di adalimumab o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato ed affetti da artrite reumatoide precoce attiva di grado moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di adalimumab somministrato in monoterapia a settimane alterne e di metotressato in monoterapia nella riduzione dei segni e sintomi di malattia e dell'indice di progressione del danno articolare causato dall'artrite reumatoide per 104 settimane. Al completamento delle prime 104 settimane, 497 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

L'endpoint primario degli studi AR I, II, III, e secondario dello studio AR IV, era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 20 alla settimana 24 o 26. L'obiettivo primario dello studio AR V era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 50 alla settimana 52. Inoltre, gli studi AR III e V avevano l'obiettivo principale di dimostrare l'inibizione della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'obiettivo primario di dimostrare il miglioramento della qualità di vita.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con adalimumab che hanno raggiunto risposte ACR 20, 50 e 70 erano sovrapponibili negli studi AR I, II e III. I risultati relativi al trattamento con 40 mg ogni due settimane sono riassunti nella tabella 4.

**Tabella 4 Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo (percentuale di pazienti)**

Risposta	Studio AR I <sup>a**</sup>		Studio AR II <sup>a**</sup>		Studio AR III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di adalimumab somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

<sup>\*\*</sup>p < 0,01, adalimumab versus placebo

Negli studi AR I-IV, tutti i parametri valutati per la definizione della risposta ACR (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, valutazione dell'attività di malattia da parte del medico e del paziente, valutazione del dolore da parte del paziente, indice di disabilità - HAQ) e i valori di PCR (mg/dl) sono significativamente migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR III, la maggior parte dei pazienti che hanno avuto una risposta ACR hanno mantenuto la risposta quando hanno continuato il trattamento per 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a adalimumab 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 5 anni. Di questi, 86 pazienti (75,4%) hanno avuto risposte ACR 20; 72 pazienti (63,2%) hanno avuto risposte ACR 50; e 41 pazienti (36%) hanno avuto risposte ACR 70. Su un totale di 207 pazienti, 81 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 64 pazienti (79,0%) hanno avuto risposte ACR 20; 56 pazienti (69,1%) hanno avuto risposte ACR 50; e 43 pazienti (53,1%) hanno avuto risposte ACR 70.

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata significativamente migliore dal punto di vista statistico rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a farmaci tradizionali (p < 0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con adalimumab hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 in percentuali significativamente superiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo già entro 1-2 settimane dall'inizio del trattamento.

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab e metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere tabella 5).

**Tabella 5 Risposte ACR nello studio AR V (percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX N = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab /MTX N = 268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
ACR 20						
Settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Settimana 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto quando il trattamento è stato continuato fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di adalimumab a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 154 pazienti (90,6%) hanno avuto risposte ACR 20; 127 pazienti (74,7%) hanno avuto risposte ACR 50; e 102 pazienti (60,0%) hanno avuto risposte ACR 70.

Alla settimana 52, il 42,9% dei pazienti che era stato sottoposto a terapia associata con adalimumab/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattato con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto adalimumab in monoterapia. La terapia associata adalimumab/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e adalimumab ( $p < 0,001$ ) nel determinare una riduzione dell'attività di malattia in pazienti in cui era stata di recente diagnosticata artrite reumatoide di grado da moderato a severo. La risposta ottenuta nei due gruppi in monoterapia è stata simile ( $p = 0,447$ ).

#### Risposta radiologica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di malattia di circa 11 anni, il danno strutturale è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (Total Sharp Score TSS) e dei relativi componenti, gli indici di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN). I pazienti trattati con adalimumab/metotressato hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo metotressato, a 6 e 12 mesi (vedere tabella 6).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale si mantiene per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

**Tabella 6 Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

	<b>Placebo /MTX<sup>a</sup></b>	<b>Adalimumab /MTX 40 mg a settimane alterne</b>	<b>Placebo/MTX- Adalimumab/ MTX (intervallo di confidenza 95%<sup>b</sup>)</b>	<b>Valore di p</b>
Indice Totale di Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4-3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Indice di erosione	1,6	0,0	1,6 (0,9-2,2)	< 0,001
Indice JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3-1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotressato<sup>b</sup> Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.<sup>c</sup> Basato sull'analisi a ranghi<sup>d</sup> Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere tabella 7).

**Tabella 7 Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	<b>MTX N = 257 (95% intervallo di confidenza)</b>	<b>Adalimumab N = 274 (95% intervallo di confidenza)</b>	<b>Adalimumab/ MTX N = 268 (95% intervallo di confidenza)</b>	<b>Valore p<sup>a</sup></b>	<b>Valore p<sup>b</sup></b>	<b>Valore p<sup>c</sup></b>
Indice Totale di Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Indice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'Indice Totale di Sharp modificato  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8% e 61,2%) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4% e 33,5%,  $p < 0,001$ ) ed alla monoterapia con adalimumab (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, la variazione media rispetto al valore basale all'anno 10 dell'Indice Totale di Sharp modificato è stata, rispettivamente, di 10,8; 9,2 e 3,9 nei pazienti che erano stati inizialmente randomizzati alla somministrazione di metotressato in monoterapia, di adalimumab in monoterapia e della terapia associata adalimumab/metotressato. Le corrispondenti percentuali di pazienti senza progressione radiologica sono state, rispettivamente, 31,3%, 23,7% e 36,7%.

### Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, ed è stato uno degli obiettivi primari dello studio AR III alla settimana 52. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con adalimumab 40 mg a settimane alterne. Una diminuzione statisticamente significativa del senso di affaticamento così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti i tre studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

Nello studio AR III, la maggioranza dei soggetti che hanno raggiunto il miglioramento della funzionalità fisica e che hanno continuato il trattamento hanno mantenuto il miglioramento per 520 settimane (120 mesi) di trattamento in aperto. Il miglioramento della qualità di vita è stato misurato fino alla settimana 156 (36 mesi) ed il miglioramento è stato mantenuto nel tempo.

Nello studio AR V, l'indice di disabilità valutato in base all'HAQ e la componente fisica dell'SF-36 hanno dimostrato un miglioramento superiore ( $p < 0,001$ ) quando è stata effettuata terapia associata adalimumab/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con adalimumab alla settimana 52 e questo miglioramento si è mantenuto nell'arco di 104 settimane. Nei 250 pazienti che hanno completato la fase di estensione in aperto dello studio, i miglioramenti nella funzionalità fisica sono stati mantenuti nell'arco dei 10 anni di trattamento.

### *Artrite associata ad entesite*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto, durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62,6% (variazione mediana percentuale - 88,9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11,6% (variazione mediana percentuale - 50,0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio, fino alla settimana 156 per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico nell'endpoint secondario, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

### *Spondiloartrite assiale*

#### Spondilite anchilosante (SA)

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di adalimumab assunti a settimane alterne da 393 pazienti nel corso di due studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo della durata di 24 settimane in soggetti affetti da spondilite anchilosante attiva (in cui il punteggio basale medio dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è risultato pari a 6,3 in

tutti i gruppi analizzati) che hanno sviluppato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Settantanove pazienti (20,1%) sono stati trattati con terapia concomitante con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 37 pazienti (9,4%) con glucocorticoidi. Il periodo condotto in cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto 40 mg di adalimumab a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo di tempo aggiuntivo fino a 28 settimane. Ai soggetti (n = 215, 54,7%) in cui non è stato possibile ottenere l'ASAS 20 alla settimana 12, o alla 16 o alla 20, sono stati somministrati per via sottocutanea 40 mg di adalimumab come terapia di salvataggio precoce in aperto a settimane alterne e sono stati conseguentemente trattati come soggetti non-responders nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

In uno studio AS I più ampio in cui sono stati analizzati 315 pazienti, i risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondilite anchilosante nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. La risposta significativa è stata per la prima volta osservata alla settimana 2 ed è stata mantenuta per un periodo di 24 settimane (tabella 8).

**Tabella 8 Risposte di efficacia in uno studio controllato con placebo sulla spondilite anchilosante – Studio I riduzione dei segni e dei sintomi**

Risposta	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 20		
Settimana 2	16%	42% ***
Settimana 12	21%	58% ***
Settimana 24	19%	51% ***
ASAS 50		
Settimana 2	3%	16% ***
Settimana 12	10%	38% ***
Settimana 24	11%	35% ***
ASAS 70		
Settimana 2	0%	7% **
Settimana 12	5%	23% ***
Settimana 24	8%	24% ***
BASDAI <sup>b</sup> 50		
Settimana 2	4%	20% ***
Settimana 12	16%	45% ***
Settimana 24	15%	42% ***

\*\*\*, \*\* Statisticamente significativa a  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla settimana 2, 12 e 24

<sup>a</sup> Valutazioni della spondilite anchilosante

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla settimana 12 che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla settimana 24 sia nell'SF-36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante (ASAQoL).

Tendenze simili (non tutte statisticamente significative) sono state osservate in uno studio AS II più piccolo randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 82 pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva.

#### Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato valutato in 185 pazienti con spondiloartrite assiale attiva non radiografica in uno studio randomizzato di 12 settimane in doppio cieco controllato con placebo (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata a, o una intolleranza a, uno o più FANS, o una controindicazione ai FANS.

Trentatré pazienti (18%) sono stati trattati contemporaneamente con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 146 pazienti (79%) con FANS al basale. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con adalimumab i risultati della settimana 12 hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondiloartrite assiale attiva non radiografica rispetto al placebo (tabella 9).

**Tabella 9 Risposta di efficacia nello studio controllato con placebo nei casi di spondiloartrite assiale**

<b>Doppio cieco Risposta alla settimana 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissione Parziale	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS malattia inattiva	4%	24%***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI Articolazioni sacroiliache <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Colonna vertebrale <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Assessment of Spondyloarthritis International Society

<sup>b</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> deviazione media dal valore basale

<sup>e</sup> n = 91 con placebo e n = 87 con adalimumab

<sup>f</sup> high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)

<sup>g</sup> n = 73 con placebo e n = 70 con adalimumab

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n = 84 con placebo e adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 con placebo e n=85 con adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo

Nell'estensione in aperto, il miglioramento dei segni e sintomi è stato mantenuto con la terapia con adalimumab fino alla settimana 156.

### Inibizione dell'infiammazione

Un miglioramento significativo dei segni e sintomi dell'infiammazione nei pazienti trattati con adalimumab, come mostrato dai livelli di hs-CRP e dai segni alla MRI sia per le articolazioni sacroiliache sia per la colonna vertebrale, è stato mantenuto rispettivamente fino alla settimana 156 e alla settimana 104.

### Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Adalimumab ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal

basale statisticamente significativo più grande rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale e nel Physical Component Score dell'SF-36. Un miglioramento della qualità di vita correlata alla salute e della funzionalità fisica è stato mantenuto durante l'estensione in aperto fino alla settimana 156.

#### Artrite psoriasica

Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-grave in due studi controllati con placebo, gli studi PsA I e II. Nel corso dello studio PsA I della durata di 24 settimane, sono stati trattati 313 pazienti adulti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con farmaci antinfiammatori nonsteroidi e di questi, circa il 50% stava assumendo metotressato. Nel corso dello studio PsA II della durata di 12 settimane, sono stati trattati 100 pazienti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con DMARD. A conclusione di entrambi gli studi, 383 pazienti sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto ed hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne (eow).

A causa del numero limitato di pazienti studiati, non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di adalimumab in pazienti affetti da artrite psoriasica simil-spondilite anchilosante.

**Tabella 10 Risposte ACR in studi controllati con placebo nei casi di artrite psoriasica (percentuale di pazienti)**

	Studio PsA I		Studio PsA II	
Risposta	Placebo N = 162	Adalimumab N = 151	Placebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Settimana 12	14%	58%***	16%	39%*
Settimana 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Settimana 12	4%	36%***	2%	25%***
Settimana 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Settimana 12	1%	20%***	0%	14%*
Settimana 24	1%	23%***	N/A	N/A

\*\*\*p < 0,001 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo

\*p < 0,05 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo

N/A non applicabile

Le risposte ACR nello studio PsA I sono state simili con e senza terapia concomitante con metotressato. Le risposte ACR nello studio di estensione in aperto sono state mantenute fino a 136 settimane.

Negli studi sull'artrite psoriasica sono state valutate le modifiche radiologiche. Sono state eseguite radiografie delle mani, dei polsi e dei piedi al basale ed alla settimana 24, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'Indice Totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

Il trattamento con adalimumab, in confronto al trattamento con placebo, ha ridotto la percentuale di progressione del danno articolare periferico, come rilevato dalle variazioni dell'Indice Totale di Sharp modificato rispetto al basale (media ± DS) 0,8 ± 2,5 nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a 0,0 ± 1,9 (p < 0,001) nel gruppo adalimumab (alla settimana 48).



Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla settimana 48 (n = 102), l'84% ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento. I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo, come valutato dall'HAQ e dallo Short Form Health Survey (SF-36). Il miglioramento della funzionalità fisica è continuato fino alla settimana 136 nello studio di estensione in aperto.

### *Psoriasi*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA  $\geq 10\%$  e Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  o  $\geq 10$ ), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti ammessi agli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate anche nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa con concomitante psoriasi localizzata alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Dopo 16 settimane di terapia, i pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta PASI 75 (in cui il punteggio PASI ha registrato un miglioramento pari ad almeno il 75% del valore al basale) sono stati ammessi al periodo B ed hanno ricevuto una dose di adalimumab pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$  PASI 75 alla settimana 33 e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di adalimumab, a settimane alterne, o placebo, per un ulteriore periodo di 19 settimane. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale è risultato pari a 18,9 ed il punteggio relativo al Physician's Global Assessment (PGA) è risultato di grado "moderato" nel 53% dei soggetti inclusi, "severo" nel 41% e "molto severo" nel 6%.

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o MTX con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente elevata fino alla settimana 12 e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto adalimumab e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$  PASI 50 alla settimana 8 e/o alla settimana 12, non sono stati effettuati incrementi della dose. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI al basale medio è risultato pari a 19,7 ed il punteggio PGA al basale è risultato da "lieve" (< 1%) a "moderato" (48%) a "severo" (46%) a "molto severo" (6%).

I pazienti che hanno partecipato a tutti gli studi di fase 2 e fase 3 sulla psoriasi sono stati considerati idonei ad essere arruolati in uno studio di estensione in aperto, dove adalimumab è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

Negli studi I e II sulla psoriasi, l'endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al valore basale alla settimana 16 (vedere tabelle 11 e 12)

**Tabella 11 Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 814 n (%)</b>
<b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di center-adjusted rate

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab versus placebo

**Tabella 12 Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 108 n (%)</b>
<b>≥ PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: Guarigione/marcato miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab versus placebo

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab versus metotressato

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab versus placebo

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab versus metotressato

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, il 28% dei pazienti randomizzati a placebo alla settimana 33 dopo aver ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al 5% di pazienti che ha proseguito la terapia con adalimumab,  $p < 0,001$ , si è verificata una “perdita di risposta adeguata” (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima della scadenza della settimana 52 sia risultato  $< \text{PASI } 50$  rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la “perdita di risposta adeguata” dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente ammessi allo studio d'estensione in aperto, il 38% (25/66) ed il 55% (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro i quali avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla sedicesima settimana e alla trentatreesima settimana e che avevano continuato la terapia con adalimumab fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di adalimumab nello studio di estensione in aperto. In questi pazienti, le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state rispettivamente 74,7% e 59,0%, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di terapia continuativa di 160 settimane). In un'analisi effettuata su tutti i pazienti che avevano interrotto lo studio per eventi avversi o per mancanza di efficacia, o che avevano aumentato la posologia e che per tali motivi erano stati considerati come non rispondenti alla terapia, analogamente le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima, sono state rispettivamente del 69,6% e del 55,7%, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di 160 settimane).

Un totale di 347 pazienti, caratterizzati da una risposta stabile alla terapia, ha preso parte ad uno studio di estensione in aperto per la valutazione degli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento. Durante il periodo di sospensione della terapia, i sintomi della psoriasi si sono ripresentati in maniera

progressiva con un tempo medio di recidiva (progredendo fino ad uno stadio PGA “moderato” o peggiore) di circa 5 mesi. Nessuno di questi pazienti ha manifestato fenomeni di rebound durante il periodo di sospensione del trattamento. Complessivamente, il 76,5% dei pazienti (218/285) che erano entrati nella fase di ri-trattamento aveva ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a malattia minima dopo sedici settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione dal farmaco (rispettivamente il 69,1%[123/178] e 88,8%[95/107] dei pazienti che avevano avuto o meno una riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione). Durante la ripresa del trattamento è stato osservato un profilo di sicurezza del tutto simile a quello osservato durante il periodo precedente alla sospensione della terapia.

Miglioramenti significativi del DLQI (Dermatology Life Quality Index) sono stati dimostrati alla settimana 16 a partire dal valore basale rispetto al placebo (studi I e II) ed al MTX (studio II). Nel corso dello studio I, anche i miglioramenti relativi ai punteggi complessivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36 sono risultati significativi rispetto al placebo.

In uno studio d'estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50% avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4% (92/349) e il 37,8% (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 12 e 24, rispettivamente.

Lo studio di fase III sulla psoriasi (REACH) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 72 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa e psoriasi localizzata alla mano e/o al piede. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale) o placebo per 16 settimane. Alla settimana 16, una percentuale statisticamente maggiore di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressoché totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6% versus 4,3%, [P = 0,014]).

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere Tabella 13). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile ( $BSA \geq 10\%$  (60% dei pazienti) e  $BSA < 10\%$  e  $\geq 5\%$  (40% dei pazienti)).

**Tabella 13 Risultati di efficacia dello Studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52**

Endpoint	Settimana 16 Controllato verso placebo		Settimana 26 Controllato verso placebo		Settimana 52 In aperto
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥ 2 (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p < 0,001, Adalimumab vs placebo					

I pazienti trattati con adalimumab hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 26 rispetto al placebo nel DLQI.

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

L'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire dai 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un PGA ≥ 4 o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

I pazienti hanno ricevuto adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne (fino a 40 mg), 0,4 mg/kg a settimane alterne (fino a 20 mg), oppure metotressato 0,1 – 0,4 mg/kg una volta a settimana (fino a 25 mg). Alla settimana 16, un maggior numero di pazienti randomizzati ad adalimumab 0,8 mg/kg ha avuto risposte di efficacia positive (ad es., risposta PASI 75) rispetto a quelli randomizzati a 0,4 mg/kg a settimane alterne o a metotressato.

**Tabella 14 Psoriasi a Placche Pediatrica risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotressato

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus. MTX

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima è stato interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta osservate durante il ritrattamento erano simili a quelle osservate durante il precedente periodo in doppio

cieco: risposta PASI 75 del 78,9% (15 soggetti su 19) e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima del 52,6% (10 soggetti su 19).

Nel periodo in aperto dello studio, le risposte PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state mantenute per ulteriori 52 settimane senza che siano emerse nuove problematiche di sicurezza.

### *Idrosadenite suppurativa*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di estensione in aperto, in pazienti adulti affetti da idrosadenite suppurativa (HS) di grado da moderato a severo, che erano intolleranti, presentavano una controindicazione o una risposta inadeguata ad almeno 3 mesi di terapia antibiotica sistemica. I pazienti in HS-I e HS-II avevano uno Stadio Hurley II o III della malattia con almeno 3 ascessi o noduli infiammatori.

Lo Studio HS-I (PIONEER I) ha valutato 307 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel Periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio non era consentito l'uso concomitante di antibiotici. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel Periodo A, sono stati assegnati a ricevere adalimumab 40 mg ogni settimana nel Periodo B.

Lo Studio HS-II (PIONEER II) ha valutato 326 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel Periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio il 19,3% dei pazienti ha continuato la terapia antibiotica orale di base. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel Periodo A, sono stati assegnati a ricevere placebo nel Periodo B.

I pazienti che avevano preso parte agli Studi HS-I e HS-II erano idonei a partecipare ad uno studio di estensione in aperto in cui ogni settimana veniva somministrato adalimumab 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con adalimumab è stata di 762 giorni. Durante tutti e 3 gli studi, i pazienti hanno usato tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica.

### Risposta Clinica

La riduzione delle lesioni infiammatorie e la prevenzione del peggioramento degli ascessi e delle fistole drenanti sono state valutate utilizzando l'Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; una riduzione di almeno il 50% nella conta totale di ascessi e noduli infiammatori senza aumento nella conta degli ascessi né di fistole drenanti rispetto al valore basale). La riduzione del dolore cutaneo riferito all'idrosadenite suppurativa (HS) è stata valutata utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale) nei pazienti che erano entrati nello studio con un punteggio basale iniziale pari a 3 o superiore su una scala di 11 punti.

Alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab verso placebo ha raggiunto HiSCR. Alla settimana 12, una percentuale significativamente superiore di pazienti nello Studio HS-II ha mostrato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'idrosadenite suppurativa (HS) (vedere tabella 15). I pazienti trattati con adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

**Tabella 15 Risultati di efficacia a 12 settimane, Studi HS I e II**

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg a settimana	Placebo	Adalimumab 40 mg a settimana
Idrosadenite Suppurativa Risposta clinica (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% Riduzione di Dolore cutaneo <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

\* P < 0,05, \*\*\*P < 0,001, adalimumab versus placebo

<sup>a</sup> Tra tutti i pazienti randomizzati

<sup>b</sup> Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS) ≥ 3, in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo più forte che si possa immaginare

Il trattamento con adalimumab 40 mg ogni settimana ha ridotto in maniera significativa il rischio di peggioramento di ascessi e fistole drenanti. Nelle prime 12 settimane degli Studi HS-I e HS-II, nel gruppo con placebo circa il doppio della percentuale dei pazienti ha avuto un peggioramento degli ascessi (23,0% versus 11,4%, rispettivamente) e delle fistole drenanti (30,0% versus 13,9%, rispettivamente) rispetto ai pazienti nel gruppo con adalimumab.

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea e misurato attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studi HS-I e HS-II), sono stati dimostrati alla settimana 12 a partire dal valore basale rispetto al placebo, la soddisfazione globale dei pazienti in trattamento con il medicinale, misurata con il questionario Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; Studi HS-I e HS-II), e salute fisica misurata attraverso il Physical Component Summary Score del SF-36 (Studio HS-I).

Nei pazienti che alla settimana 12 avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere tabella 16).

**Tabella 16: Percentuale di pazienti<sup>a</sup> che hanno ottenuto HiSCR<sup>b</sup> alle settimane 24 e 36 dopo il riassetto del trattamento da adalimumab ogni settimana alla settimana 12**

	Placebo (trattamento sospeso) N = 73	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 70	Adalimumab 40 mg ogni settimana N = 70
Settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

<sup>a</sup> Pazienti con almeno una risposta parziale ad adalimumab 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento

<sup>b</sup> Pazienti che rispettavano i criteri specificati nel protocollo per la perdita di risposta o per la mancanza di miglioramento ai quali è stato richiesto di interrompere gli studi ed erano stati considerati come non-responders

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con adalimumab, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con adalimumab 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

Tra i pazienti negli Studi HS-I e HS-II che avevano interrotto il trattamento con adalimumab alla settimana 12, la percentuale di HiSCR 12 settimane dopo la ripresa di adalimumab 40 mg ogni settimana, sono ritornati ai livelli simili a quelli osservati prima della sospensione (56,0%).

### *Malattia di Crohn*

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = indice di attività della malattia di Crohn (CDAI)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di amminosalicilati, di corticosteroidi, e/o di agenti immunomodulatori ed il 80% dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci.

L'induzione della remissione clinica (definita come CDAI  $< 150$ ) è stata valutata in due studi, studio CD I (CLASSIC I) e studio CD II (GAIN). Nello studio CD I, 299 pazienti mai trattati con anti-TNF sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento; il gruppo trattato con placebo alla settimana 0 e 2, il gruppo trattato con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 e con 80 mg alla settimana 2, il gruppo trattato con 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2, ed il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 dei pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di adalimumab alla settimana 0 ed 80 mg di adalimumab alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responders primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg di adalimumab alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2. Alla settimana 4, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg a settimane alterne, 40 mg ogni settimana, oppure il placebo; la durata totale dello studio è stata pari a 56 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella tabella 17.

**Tabella 17 Induzione della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)**

	<b>Studio CD I: pazienti mai trattati con Infliximab</b>			<b>Studio CD II: pazienti precedentemente trattati con Infliximab</b>	
	<b>Placebo N = 74</b>	<b>Adalimumab 80/40 mg N = 75</b>	<b>Adalimumab 160/80mg N = 76</b>	<b>Placebo N = 166</b>	<b>Adalimumab 160/80 mg N = 159</b>
Settimana 4					
Remissione clinica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Risposta clinica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab versus placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Percentuali di remissione simili sono state osservate nel gruppo trattato con la dose di induzione pari a 160/80 mg ed a 80/40 mg entro la settimana 8 e gli eventi avversi si sono manifestati più frequentemente nel gruppo trattato con il dosaggio pari a 160/80 mg.

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella tabella 18. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

Alla settimana 56 il ricovero ospedaliero correlato alla malattia e gli interventi chirurgici erano statisticamente significativamente ridotti con adalimumab rispetto al placebo.

**Tabella 18 Mantenimento della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Adalimumab a settimane</b>	<b>40 mg Adalimumab ogni settimana</b>
<b>Settimana 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissione clinica	17%	40%*	47%*
Risposta clinica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazienti in remissione senza trattamento steroideo per ≥ 90 giorni <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Settimana 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Remissione clinica	12%	36%*	41%*
Risposta clinica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazienti in remissione senza trattamento steroideo for ≥ 90 giorni <sup>a</sup>	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

\*p < 0,001 per confronti a coppie delle percentuali adalimumab versus placebo

\*\*p < 0,02 per confronti a coppie delle percentuali adalimumab versus placebo



<sup>a</sup> Di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta adeguata alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di adalimumab ha manifestato una risposta adeguata entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla settimana 4 traggono giovamento dalla terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. La terapia proseguita oltre le 12 settimane non ha portato ad un numero significativamente più elevato di risposte (vedere paragrafo 4.2).

117/276 pazienti dallo studio CD I e 272/777 pazienti provenienti da studi CD II e III sono stati seguiti per almeno 3 anni di terapia con adalimumab in aperto. Rispettivamente 88 e 189 pazienti hanno continuato a mantenere la remissione clinica. La risposta clinica (CR-100) è stata mantenuta rispettivamente in 102 e 233 pazienti.

### Qualità della vita

Negli studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo del punteggio totale del questionario IBDQ (disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg rispetto al placebo ed era visto alle settimane 26 e 56 nello studio CD III come pure tra i gruppi trattati con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

Adalimumab è stato testato in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di induzione e di mantenimento con dosi dipendenti dal peso corporeo (< 40 kg o ≥ 40 kg) in 192 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con la Malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30. I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

Tutti i soggetti hanno ricevuto una terapia di induzione in aperto con una dose basata sul loro peso corporeo al basale: 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2 per i soggetti con peso ≥ 40 kg, e rispettivamente, 80 mg e 40 mg per i soggetti con peso < 40 kg.

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Dose Bassa o in quello a Dose Standard, come mostrato nella tabella 19.

**Tabella 19 Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Dose bassa</b>	<b>Dose standard</b>
< 40 kg	10 mg a settimane alterne	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	20 mg a settimane alterne	40 mg a settimane alterne

### Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato la remissione clinica alla settimana 26, definita da un punteggio PCDAI ≤ 10.

Le percentuali di remissione clinica e di risposta clinica (definite come riduzione del punteggio PCDAI di almeno 15 punti dal basale) sono riportate nella tabella 20. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella tabella 21.

**Tabella 20 Studio della Malattia di Crohn Pediatrica PCDAI di remissione clinica e di risposta**

	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93</b>	<b>Dose bassa 20/10 mg a settimane alterne N = 95</b>	<b>Valore P*</b>
<b>Settimana 26</b>			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Settimana 52</b>			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038

\* confronto valore p per dose standard versus dose bassa

**Tabella 21 Studio della Malattia di Crohn Pediatrica discontinuazione dei corticosteroidi o immunomodulatori e remissione della fistola**

	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P<sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della fistola<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> confronto valore p per dose standard versus dose bassa

<sup>2</sup> la terapia immunosoppressiva può essere interrotta solo alla o dopo la settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto ha raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup> definito come chiusura di tutte le fistole che si stavano esaurendo al basale per almeno 2 visite consecutive post-basale

Per entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati incrementi (miglioramenti) statisticamente significativi dell'indice di massa corporea e della velocità di accrescimento staturale dal basale alla settimana 26 e 52.

In entrambi i gruppi di trattamento sono stati inoltre osservati miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi rispetto al basale dei parametri di qualità di vita (incluso IMPACT III).

Cento pazienti (n = 100) dello Studio della Malattia di Crohn Pediatrica hanno continuato in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Dopo 5 anni di trattamento con adalimumab, il 74,0% (37/50) dei 50 pazienti rimasti nello studio ha continuato ad essere in remissione clinica e il 92,0% (46/50) dei pazienti ha continuato ad avere la risposta clinica per PCDAI.

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12 con un sottopunteggio endoscopico da 2 a 3) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg alla settimana 2. Dopo la settimana 2, i pazienti arruolati in entrambi i bracci con adalimumab hanno assunto 40 mg a settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sotto punteggio  $> 1$ ) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di adalimumab alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg a settimane alterne, e 246 pazienti hanno assunto placebo. L'induzione della remissione è stata valutata alla settimana 8 mentre il mantenimento della remissione alla settimana 52.

Nello studio UC-I (rispettivamente 18% vs 9%,  $p = 0,031$ ) e nello studio UC-II (rispettivamente 17% vs 9%,  $p = 0,019$ ) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla settimana 8 in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella tabella 22.

**Tabella 22 Risposta, remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II (percentuale di pazienti)**

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumab 40 mg a settimane alterne</b>
Settimana 52	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Risposta clinica	18%	30% *
Remissione clinica	9%	17% *
Guarigione della mucosa	15%	25% *
Remissione libera da steroidi per un periodo $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	6% (N = 140)	13% * (N = 150)
Settimana 8 e 52		
Risposta prolungata	12%	24% **
Remissione prolungata	4%	8% *
Cicatrizzazione prolungata della mucosa	11%	19% *

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ;

La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo  $\geq 3$  e del 30%, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale  $\geq 1$  o un sottopunteggio sanguinamento rettale di 0 o 1 in valore assoluto;

\* $p < 0,05$  per adalimumab versus placebo alla comparazione appaiata

\*\* $p < 0,001$  per adalimumab versus placebo alla comparazione appaiata

<sup>a</sup> Di coloro che hanno assunto corticosteroidi come trattamento di base.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47% mostrava una risposta clinica, il 29% era in remissione, il 41% ha manifestato guarigione della mucosa e il 20% era in remissione clinica senza uso di steroidi per un periodo  $\geq 90$  giorni alla settimana 52.

Circa il 40% di pazienti arruolati nello studio UC-II aveva fallito il precedente trattamento a base di anti-TNF con infliximab. L'efficacia di adalimumab in quei pazienti si è dimostrata ridotta in confronto a quanto mostrato in pazienti non precedentemente trattati con anti TNF. Tra i pazienti che

avevano fallito il precedente trattamento con anti TNF, il 3% del braccio placebo e il 10% del braccio adalimumab ha raggiunto la remissione alla settimana 52.

I pazienti arruolati negli studi UC-I e UC-II hanno avuto la possibilità di entrare in uno studio aperto a lungo termine esteso (UC-III). Dopo tre anni di terapia a base di adalimumab, il 75% (301/402) ha continuato ad essere in remissione clinica in accordo al punteggio Mayo parziale.

#### Tassi di ospedalizzazione

Durante le 52 settimane degli studi UC-I e UC-II, è stata osservata una diminuzione delle ospedalizzazioni per tutte le cause e delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa nel gruppo trattato con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il numero delle ospedalizzazioni per tutte le cause era di 0,18 soggetti per anno nel gruppo di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (0,26 soggetti per anno) ed i corrispondenti dati relativi alle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa erano di 0,12 soggetti per anno rispetto a 0,22 soggetti per anno.

#### Qualità della vita

Nello studio UC-II, il trattamento con adalimumab ha portato ad un miglioramento del punteggio del questionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

#### Uveite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite, escludendo i pazienti con uveite anteriore isolata, in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (UV I e II). I pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Erano consentite dosi stabili concomitanti di un immunosoppressore non biologico.

Lo Studio UV I ha valutato 217 pazienti con uveite attiva nonostante il trattamento con corticosteroidi (prednisone orale a una dose di 10-60 mg/die). Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die all'ingresso nello studio per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 15.

Lo Studio UV II ha valutato 226 pazienti con uveite inattiva che al basale necessitavano di trattamento cronico con corticosteroide (prednisone orale da 10 a 35 mg/die) per controllare la loro malattia. I pazienti sono stati sottoposti successivamente a un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 19.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". Il fallimento del trattamento è stato definito attraverso un parametro a più componenti basato su lesioni vascolari infiammatorie corioretiniche e/o retiniche, numero di cellule in camera anteriore (anterior chamber, AC), grado di opacità del vitreo (vitreous haze, VH) e migliore acuità visiva corretta (best corrected visual acuity, BCVA).

#### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere tabella 23). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di adalimumab sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere figura 1).

**Tabella 23 Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II**

Analisi Trattamento	N	Fallimento N (%)	Tempo mediano al fallimento (mesi)	HR <sup>a</sup>	IC al 95% per l'HR <sup>a</sup>	Valore P <sup>b</sup>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

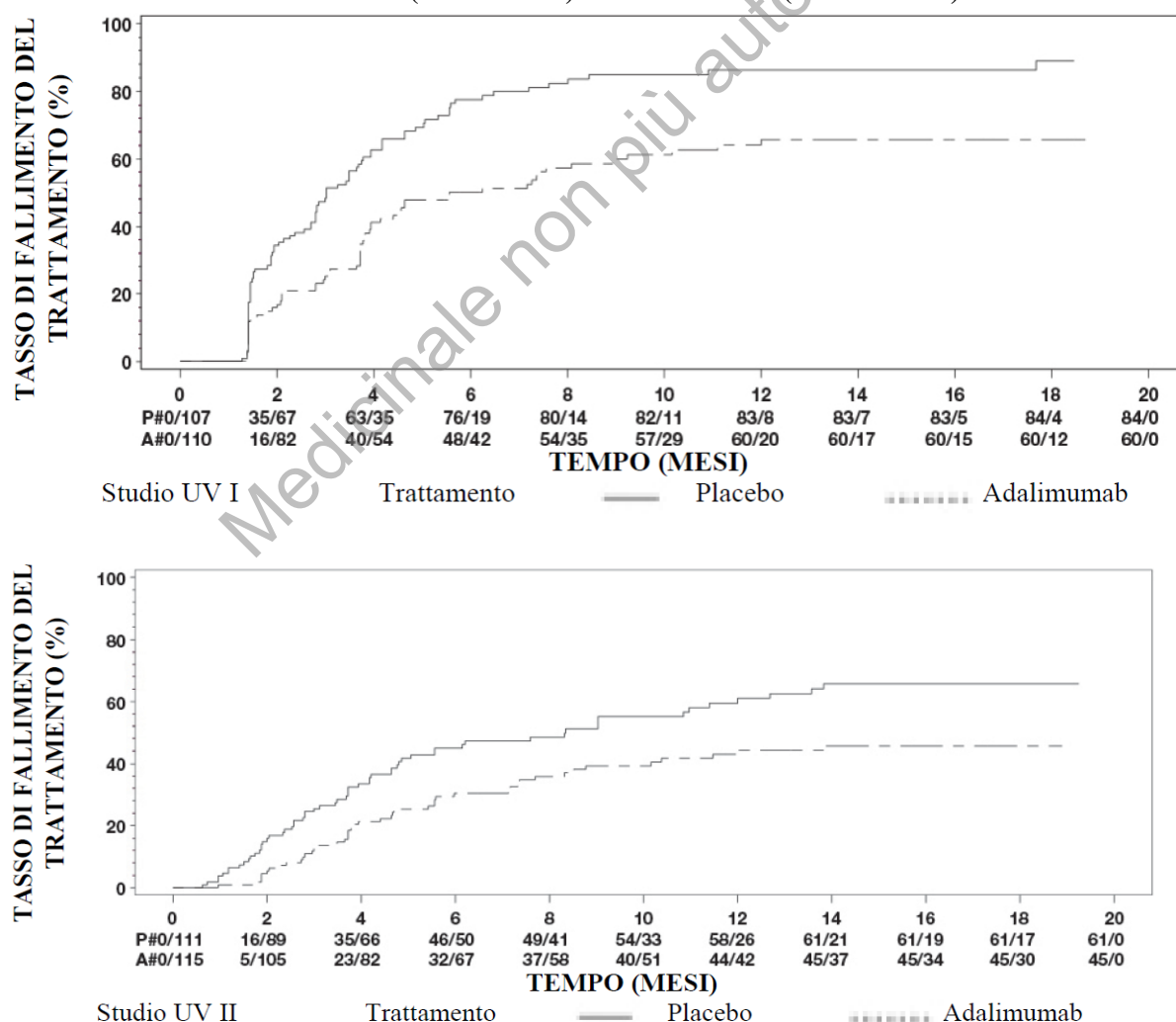
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

**Figura 1: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) o la settimana 2 (Studio UV II)**



Nota: P# = Placebo (Numero di eventi/Numero a rischio); A# = Adalimumab (Numero di eventi/Numero a rischio).

Nello Studio UV I sono state osservate differenze statisticamente significative a favore di adalimumab rispetto al placebo per ogni componente del fallimento del trattamento. Nello Studio UV II sono state osservate differenze statisticamente significative solo per l'acuità visiva, mentre gli altri componenti erano numericamente a favore di adalimumab.

Dei 417 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 46 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. sviluppo di complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 371 pazienti rimanenti, 276 pazienti valutabili hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 222 (80,4%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 184 (66,7%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,4% degli occhi alla settimana 78. Tra i pazienti che hanno interrotto lo studio prima della settimana 78, l'11% ha interrotto a causa di eventi avversi, ed il 5% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

### Qualità della vita

Gli esiti riferiti dal paziente per quanto riguarda la funzione visiva sono stati misurati in entrambi gli studi clinici, utilizzando la scala NEI VFQ-25. Adalimumab è stato numericamente favorito per la maggior parte dei punteggi parziali con differenze medie statisticamente significative per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la salute mentale e il punteggio totale nello Studio UV I e per la visione generale e la salute mentale nello Studio UV II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di adalimumab per la visione del colore nello Studio UV I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio UV II.

### Immunogenicità

Anticorpi anti-adalimumab si possono sviluppare durante il trattamento con adalimumab. La formazione di anticorpi anti-adalimumab è associata all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia di adalimumab. Non esiste una correlazione evidente tra la presenza di anticorpi anti-adalimumab e l'insorgenza di eventi avversi.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con adalimumab in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nella colite ulcerosa e nell'uveite non infettiva, vedere sezione 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di adalimumab sono stati lenti, con picchi di concentrazione sierica raggiunti circa 5 giorni dopo la somministrazione. La biodisponibilità media assoluta di adalimumab rilevata nei tre studi dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64%. Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (~40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 ml/ora, il volume di distribuzione ( $V_{ss}$ ) è variato dai 5 ai 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Le concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale in diversi pazienti affetti da artrite reumatoide sono variate del 31-96% rispetto a quelle sieriche.

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime all'equilibrio sono state in media di circa 5 µg/ml (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 µg/ml (in combinazione con

metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab all'equilibrio a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati approssimativamente in maniera pressoché dose-dipendente.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (fino ad un massimo di 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml in cosomministrazione con metotressato.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi la concentrazione minima all'equilibrio è risultata essere in media di circa 5 µg/ml durante il trattamento con una dose di adalimumab pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, in monoterapia.

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (fino a un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, le concentrazioni sieriche medie ( $\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab allo stato stazionario erano circa  $7,4 \pm 5,8$  µg/ml (79% CV).

Nei pazienti con idrosadenite suppurativa, una dose pari a 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 7-8 µg/ml alla settimana 2 e alla settimana 4. Le concentrazioni medie all'equilibrio alla settimana 12 fino alla settimana 36 erano circa 8-10 µg/ml durante il trattamento con adalimumab 40 mg a settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 µg/ml durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 12 µg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie ( $\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml per i pazienti  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml per i pazienti  $< 40$  kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml per il gruppo a dose standard e  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml per il gruppo a dose bassa. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne ad uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, a settimana) and  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, a settimana).

Nei pazienti affetti da colite ulcerosa, una dose di carico di 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto una concentrazione sierica minima di adalimumab di circa 12 µg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi all'equilibrio di circa 8 µg/ml nei pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti affetti da uveite, una dose di carico di 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab a settimane alterne a partire dalla settimana 1 ha determinato concentrazioni medie allo stato stazionario di circa 8-10 µg/ml.

## Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione, su un campione di più di 1.300 pazienti con AR, hanno evidenziato una tendenza ad un apparente aumento della clearance di adalimumab con l'aumentare del peso corporeo. Dopo correzione per le differenze di peso corporeo, sesso ed età sono risultati avere un effetto minimo sulla clearance di adalimumab. I livelli sierici di adalimumab libero (non legato agli anticorpi anti-adalimumab – AAA) sono stati più bassi nei pazienti con titoli misurabili di AAA.

## Compromissione epatica o renale

Adalimumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in base a studi di tossicità sulle dosi singole e multiple e di genotossicità.

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomologhe con dosaggi di 0,30 e 100 mg/kg (9-17 scimmie/gruppo); tale studio non ha evidenziato danni fetali provocati da adalimumab. Le prove di cancerogenesi e le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale  
Saccarosio  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare.  
Conservare SOLYMBIC nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

La siringa preriempita o la penna preriempita può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 14 giorni. La siringa preriempita o la penna preriempita deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 14 giorni.



## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico). Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) (vedere paragrafo 4.4).

Confezioni da una siringa preriempita.

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,8 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico). Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) (vedere paragrafo 4.4).

Confezioni da una, due, quattro e sei siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

0,8 ml di soluzione iniettabile in penna preriempita per l'uso del paziente contenente una siringa preriempita (vetro di tipo I). La penna è un dispositivo monouso, usa e getta, maneggevole per un'iniezione meccanica. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) (vedere paragrafo 4.4).

Confezioni da una, due, quattro e sei penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1163/001 – 1 confezione

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1163/002 – 1 confezione

EU/1/16/1163/003 – 2 confezioni

EU/1/16/1163/004 – 4 confezioni

EU/1/16/1163/005 – 6 confezioni

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1163/006 – 1 confezione

EU/1/16/1163/007 – 2 confezioni

EU/1/16/1163/008 – 4 confezioni

EU/1/16/1163/009 – 6 confezioni

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Amgen Inc  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, California  
91320  
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire, Co Dublin  
Irlanda

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio di Solymbic in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Competente Nazionale il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione ed ogni altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro dove Solymbic è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che ci si aspetta prescrivano Solymbic ricevano il seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per il paziente

**Il materiale educativo per i medici** deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
- La guida per gli operatori sanitari
- La scheda di allerta per il paziente

**La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Le informazioni rilevanti sui problemi di sicurezza per le infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed infezioni opportunistiche; insufficienza cardiaca congestizia; disordini demielinizzanti; neoplasie maligne per le quali si rimanda alle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (cioè gravità, severità, frequenza, tempo di insorgenza, reversibilità della EA come applicabile)

**La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un messaggio di allerta, per gli operatori sanitari che hanno in cura il paziente in qualunque momento, incluse le condizioni di emergenza, che il paziente è in trattamento con Solymbic
- Che il trattamento con Solymbic può aumentare i rischi potenziali di infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed infezioni opportunistiche; insufficienza cardiaca congestizia; disordini demielinizzanti; neoplasie maligne
- Segni o sintomi di un problema di sicurezza e quando richiedere supporto agli operatori sanitari
- I contatti del medico prescrittore

**Il pacchetto informativo per il paziente** deve contenere:

- Il foglio illustrativo

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**ALLEGATO A ETICHETTATURA**

Medicinale non più autorizzato

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
adalimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 ml di soluzione.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile.  
1 siringa preriempita.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Monouso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Contiene lattice, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Non agitare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1163/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SOLYMBIC 20 mg siringa

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SOLYMBIC 20 mg iniettabile  
adalimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA**

0,4 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
adalimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile.  
1 siringa preriempita.  
2 siringhe preriempite.  
4 siringhe preriempite.  
6 siringhe preriempite.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Monouso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Contiene lattice, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Non agitare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1163/002 1 confezione  
EU/1/16/1163/003 2 confezioni  
EU/1/16/1163/004 4 confezioni  
EU/1/16/1163/005 6 confezioni

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SOLYMBIC 40 mg siringa

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SOLYMBIC 40 mg iniettabile  
adalimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA**

0,8 ml

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
adalimumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile.

1 penna preriempita SureClick.

2 penne preriempite SureClick.

4 penne preriempite SureClick.

6 penne preriempite SureClick.

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Monouso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Contiene lattice, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Non agitare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061,  
NL-4817 ZK Breda,  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1163/006 1 confezione  
EU/1/16/1163/007 2 confezioni  
EU/1/16/1163/008 4 confezioni  
EU/1/16/1163/009 6 confezioni

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

SOLYMBIC 40 mg penna

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SOLYMBIC 40 mg iniettabile  
adalimumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,8 ml

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### **SOLYMBIC 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita** **SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita** adalimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una Scheda di Allerta per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di SOLYMBIC e durante il trattamento con SOLYMBIC. Conservi questa Scheda di Allerta per il Paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è SOLYMBIC e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SOLYMBIC
3. Come usare SOLYMBIC
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SOLYMBIC
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SOLYMBIC e a cosa serve**

SOLYMBIC contiene la sostanza attiva adalimumab, un agente immuno soppressivo selettivo.

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite associata ad entesite in bambini dai 6 ai 17 anni di età, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica, della psoriasi, dell'idrosadenite suppurativa, psoriasi pediatrica (pazienti con peso dai 23 ai 28 kg o 47 kg e maggiore), della malattia di Crohn in adulti e bambini, della colite ulcerosa e dell'uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio. È un farmaco che riduce il processo infiammatorio di queste malattie. Il principio attivo, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano prodotto da colture cellulari. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano ad altre proteine.

Adalimumab si lega a una proteina specifica (il fattore di necrosi tumorale o TNF $\alpha$ ) che è presente ad elevati livelli in malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide, l'artrite associata ad entesite, la spondilite anchilosante, la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la psoriasi, l'idrosadenite suppurativa, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa e l'uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se ha un'artrite reumatoide di grado da moderato a severo, possono essere inizialmente assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato SOLYMBIC per trattare l'artrite reumatoide.

SOLYMBIC può essere anche utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

SOLYMBIC rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente SOLYMBIC è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, SOLYMBIC può essere somministrato da solo.

#### Artrite associata ad entesite

L'artrite associata ad entesite è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite associata ad entesite nei bambini e negli adolescenti di 6-17 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato SOLYMBIC per il trattamento dell'artrite associata ad entesite.

#### Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

SOLYMBIC è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà SOLYMBIC per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è un'infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. SOLYMBIC rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

#### Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

SOLYMBIC è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. SOLYMBIC è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini ed adolescenti con peso dai 23 kg ai 28 kg o di 47 kg o maggiore nei quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

### Idrosadenite suppurativa

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

SOLYMBIC è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti. SOLYMBIC può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia.

### Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infezione del tratto digerente.

SOLYMBIC è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato SOLYMBIC per ridurre la sintomatologia tipica della malattia di Crohn.

### Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è un'infezione dell'intestino.

SOLYMBIC è usato per trattare la colite ulcerosa negli adulti. Se è affetto da colite ulcerosa assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà SOLYMBIC per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

### Uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. SOLYMBIC è impiegato per il trattamento di adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio. Questa infiammazione porta a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). SOLYMBIC agisce riducendo questa infiammazione.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare SOLYMBIC**

### **Non usi SOLYMBIC:**

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in presenza di un'infezione grave, compresa la tubercolosi attiva (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare SOLYMBIC:

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più SOLYMBIC e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con SOLYMBIC. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con SOLYMBIC. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di SOLYMBIC.
- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con SOLYMBIC. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua anamnesi e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test alla tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella Scheda di Allerta per il Paziente. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi. La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi. Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.
- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- Comunichi al medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di SOLYMBIC può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.
- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di SOLYMBIC. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con SOLYMBIC. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.
- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo SOLYMBIC. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di SOLYMBIC.
- Se è affetto da o sviluppa malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con SOLYMBIC. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.
- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con SOLYMBIC. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di SOLYMBIC, si consiglia, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. Se ha assunto SOLYMBIC durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo

di SOLYMBIC durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con SOLYMBIC, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico riguardo a eventuali problemi di cuore sia passati che presenti. Se appaiono nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico.
- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule ematiche sufficiente e tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un'emorragia. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facilità di emorragie o pallore, si rivolga immediatamente al medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere la terapia.
- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tipo di tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tipo di tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo). Se lei assume SOLYMBIC, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, in alcuni pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con SOLYMBIC. Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico. Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di neoplasie, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Cronica Ostruttiva (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

### **Bambini e adolescenti**

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare SOLYMBIC.
- Non usare la siringa preriempita da 20 mg o 40 mg se altre dosi rispetto a 20 mg o 40 mg sono raccomandate.

### **Altri medicinali e SOLYMBIC**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SOLYMBIC può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Lei non deve prendere SOLYMBIC in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept. Se ha dubbi, si rivolga al medico.



## **Gravidanza e allattamento**

Gli effetti di SOLYMBIC nelle donne in gravidanza non sono noti, per cui l'uso di SOLYMBIC in donne in gravidanza non è raccomandato. Si consiglia di evitare gravidanze usando un'adeguata misura contraccettiva durante il trattamento con SOLYMBIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con SOLYMBIC. Se si verifica una gravidanza, deve consultare il medico.

Non è noto se SOLYMBIC passi nel latte materno.

Se sta allattando al seno, lei deve interrompere l'allattamento durante la terapia con SOLYMBIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultimo trattamento con SOLYMBIC. Se ha assunto SOLYMBIC durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di SOLYMBIC durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni vedere la sezione relativa alla vaccinazione).

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

SOLYMBIC può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di SOLYMBIC, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

## **SOLYMBIC contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per la dose da 0,8 ml, cioè è praticamente "senza sodio".

## **3. Come usare SOLYMBIC**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante.

SOLYMBIC è iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo). Il normale dosaggio in pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con SOLYMBIC. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, SOLYMBIC può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con SOLYMBIC, il medico può decidere di prescrivere 40 mg ogni settimana.

## Bambini con artrite associata ad entesite

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti con artrite associata ad entesite, di età compresa tra 6 e 17 anni, dipende dall'altezza e dal peso del bambino. Il medico del suo bambino le indicherà la dose corretta da utilizzare.

### Adulti con psoriasi

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con SOLYMBIC per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Bambini o adolescenti affetti da psoriasi a placche

La dose raccomandata di SOLYMBIC per pazienti dai 4 ai 17 anni con psoriasi a placche dipende dal peso del bambino. SOLYMBIC deve essere usato esclusivamente in pazienti con peso dai 23 kg ai 28 kg o di 47 kg o maggiore. Il medico del suo bambino le indicherà la dose corretta da utilizzare.

### Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg lo stesso giorno) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

### Adulti con malattia di Crohn

La dose abituale in caso di malattia di Crohn è inizialmente di 80 mg seguiti da 40 mg a settimane alterne, due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Bambini o adolescenti con malattia di Crohn

#### Bambini o adolescenti che pesano meno di 40 kg:

Il regime di dose abituale è di 40 mg all'inizio seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (come due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Da lì in poi, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

#### Bambini o adolescenti che pesano 40 kg o più:

Il regime di dose abituale è di 80 mg all'inizio seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (come quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per 2 giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi.

Da lì in poi, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Adulti con colite ulcerosa

La dose abituale di SOLYMBIC per gli adulti affetti da colite ulcerosa è pari a 160 mg inizialmente (la dose può essere somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da

40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, poi 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana.

#### Adulti con uveite non infettiva

La dose abituale per gli adulti affetti da uveite non infettiva è una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi SOLYMBIC per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con SOLYMBIC. SOLYMBIC può essere somministrato in monoterapia.

#### **Modo e via di somministrazione**

SOLYMBIC è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

#### **Se usa più SOLYMBIC di quanto deve**

Se accidentalmente inietta SOLYMBIC più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

#### **Se dimentica di usare SOLYMBIC**

Se dimentica di fare un'iniezione, se lo deve iniettare non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

#### **Se interrompe il trattamento con SOLYMBIC**

La decisione di interrompere l'uso di SOLYMBIC deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di SOLYMBIC.

##### **Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:**

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà ad inghiottire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

##### **Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:**

- segni di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;

- sdoppiamento della vista;
- debolezza delle braccia o gambe;
- gonfiore o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);
- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini;
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- vampate;
- ematoma;
- tosse;
- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e delle fauci);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;

- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si verificano quando si riducono le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori;
- tumori del sistema linfatico;
- melanoma;
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- sdoppiamento della vista;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazione notturna;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

**Effetti indesiderati rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000):

- leucemia (neoplasia maligna a carico del sistema ematopoietico a livello periferico (sangue) e midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;

- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale;
- epatite;
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (i sintomi precoci includono malessere, febbre, cefalea ed eruzione cutanea);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;
- presenza di autoanticorpi nel sangue.

**Effetti indesiderati rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000):

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- insufficienza epatica.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare SOLYMBIC

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita di SOLYMBIC può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La siringa preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene SOLYMBIC

- Il principio attivo è adalimumab. Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 ml di soluzione o 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di SOLYMBIC e contenuto della confezione

SOLYMBIC è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 20 mg (con uno stantuffo giallo).

Ogni confezione contiene 1, 2, 4 o 6 siringhe preriempite da 40 mg (con uno stantuffo blue).

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Produttore

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

**Produttore**  
Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

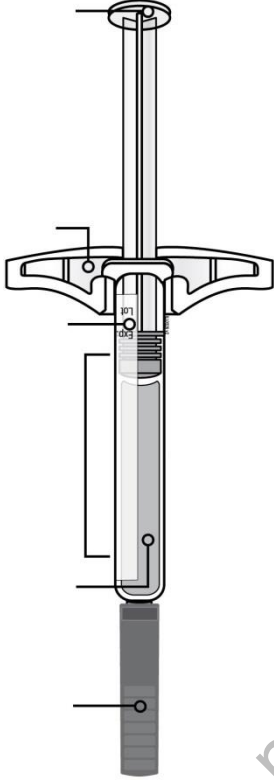
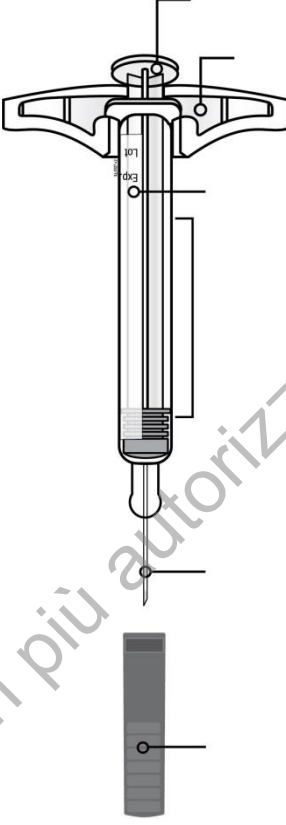
**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni per l'uso:  
 SOLYMBIC, siringa preriempita monouso  
 Per uso sottocutaneo

Guida alle parti	
Prima dell'uso	Dopo l'uso
<p>Stantuffo</p> <p>Flangia</p> <p>Etichetta e data di scadenza</p> <p>Corpo della siringa</p> <p>Medicinale</p> <p>Cappuccio dell'ago inserito</p> 	<p>Stantuffo usato</p> <p>Flangia</p> <p>Etichetta e data di scadenza</p> <p>Corpo della siringa usato</p> <p>Ago usato</p> <p>Cappuccio dell'ago disinserito</p> 
<p><b>Importante:</b> L'ago è all'interno</p>	

### Importante

**Prima di usare una siringa preriempita di SOLYMBIC, leggere queste informazioni:**

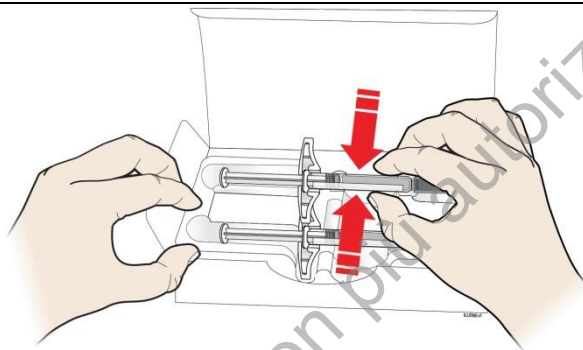
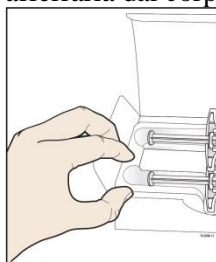
#### Utilizzo delle siringhe preriempite di SOLYMBIC

- È importante non cercare di eseguire autonomamente l'iniezione senza che lei o la persona che la assiste siate stati prima addestrati.
- **Non utilizzare** una siringa preriempita di SOLYMBIC se è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della siringa preriempita di SOLYMBIC potrebbero essersi rotte anche se il danno non le è visibile. Usare una siringa preriempita di SOLYMBIC nuova.
- Il cappuccio copriago della siringa preriempita di SOLYMBIC contiene gomma naturale secca, che contiene lattice. Informare l'operatore sanitario se è allergico al lattice.

### Passaggio 1: Preparazione

- A.** Togliere dalla confezione il numero di siringhe preriempite di SOLYMBIC di cui necessita.

Per togliere la siringa dal vassoio afferrarla dal corpo.



**Afferrare Qui**

Mentre si estrae la siringa, tenere fermo il bordo del vassoio con l'indice o il pollice.

Riporre la scatola con le siringhe inutilizzate in frigorifero.

Per motivi di sicurezza:

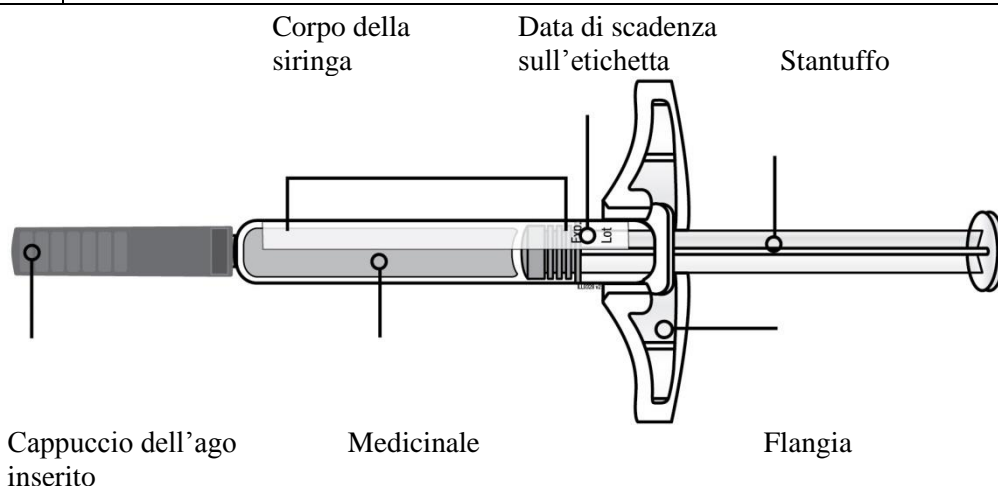
- **Non** afferrare lo stantuffo.
- **Non** afferrare il cappuccio dell'ago.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino a quando non si è pronti a praticare l'iniezione.
- **Non** rimuovere la flangia. È parte integrante della siringa.

Per un'iniezione più confortevole, lasciare la siringa a temperatura ambiente per **15-30** minuti prima di praticare l'iniezione.

- **Non** rimettere la siringa in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di scaldare la siringa utilizzando fonti di calore come acqua calda o forno a microonde.
- **Non** esporre la siringa alla luce diretta del sole.
- **Non** agitare la siringa.

**Importante:** Afferrare sempre la siringa preriempita dal corpo della siringa.

**B.** Ispezionare la siringa preriempita di SOLYMBIC.



**Afferarre sempre la siringa dal corpo della siringa.**

**Assicurarsi che il medicinale nella siringa sia da limpido ed incolore a leggermente giallo.**

- **Non** usare la siringa se:
  - Il medicinale è torbido o di colore alterato o contiene frammenti o particelle.
  - Una qualsiasi parte è crepata o rotta.
  - Il cappuccio dell'ago è mancante o non è saldamente fissato.
  - La data di scadenza indicata sull'etichetta è stata superata.

In tutti i casi, usare una nuova siringa.

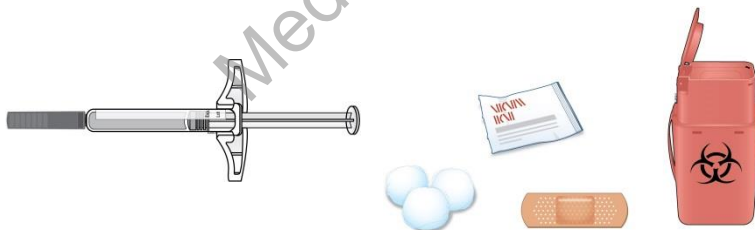
**C.** Radunare tutto il necessario per eseguire l'iniezione/le iniezioni.

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.

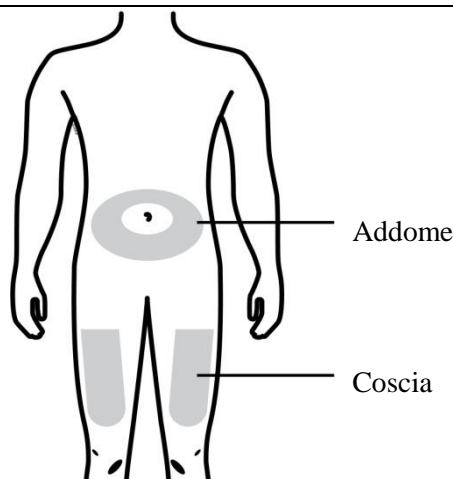
Su una superficie pulita e ben illuminata, posizionare una siringa preriempita nuova.

Altri articoli necessari, ma non inclusi nella confezione:

- Batuffoli imbevuti di alcool
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



**D.** Preparazione e pulizia del sito o dei siti d'iniezione.



**Lei può utilizzare:**

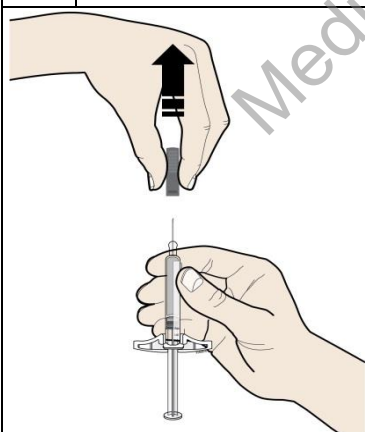
- La coscia
- L'addome, ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Pulire il sito di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle.

- **Non** toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione.
- Se fosse necessario utilizzare lo stesso sito di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.
  - **Non** eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.
- In caso di psoriasi, evitare di praticare l'iniezione direttamente nella parte di pelle rialzata, spessa, arrossata o squamosa o su una lesione.

**Passaggio 2: Preparazione per l'iniezione**

**E.** Quando si è pronti per praticare l'iniezione, estrarre in modo deciso il cappuccio dell'ago tenendolo lontano dal corpo.

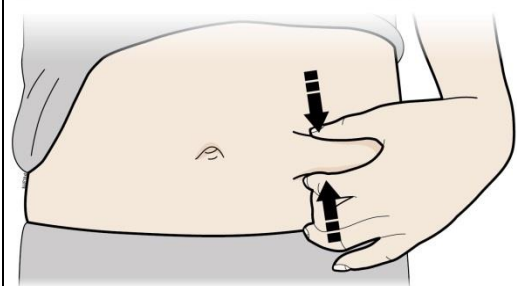


È normale notare la presenza di una goccia di liquido sull'estremità dell'ago.

- **Non** ruotare o piegare il cappuccio dell'ago.
- **Non** riposizionare il cappuccio dell'ago sulla siringa.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa fino a quando non si è pronti a praticare l'iniezione.

**Importante:** Gettare il cappuccio dell'ago nel contenitore fornito per lo smaltimento di oggetti taglienti.

- F.** Formare una plica cutanea per creare una superficie di iniezione sicura.

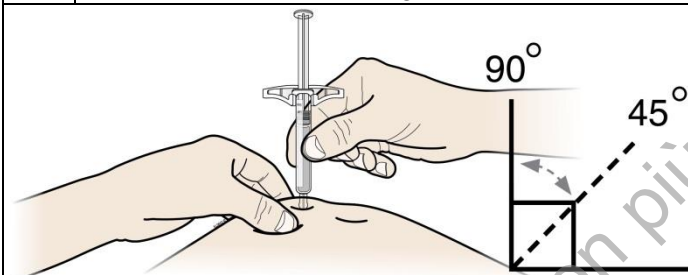


Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una plica larga circa 5 centimetri.

**Importante:** Tenere la plica di pelle saldamente durante l'iniezione.

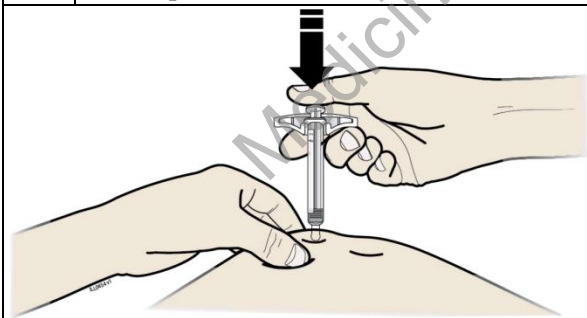
### Passaggio 3: Iniezione

- G.** Tenere la plica. Con il cappuccio dell'ago disinserito, inserire la siringa nella pelle con un'inclinazione da 45 a 90 gradi.

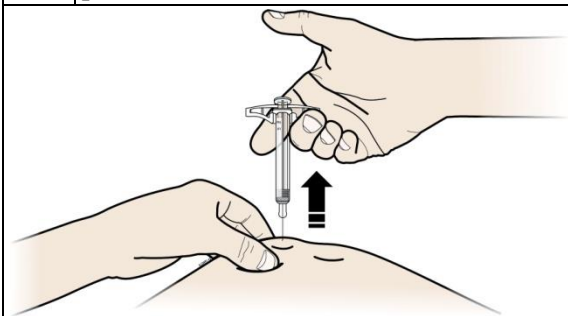


Durante l'inserimento dell'ago, **non** tenere il dito sullo stantuffo.

- H.** Premere lo stantuffo fino in fondo esercitando una pressione lenta e costante finché non si muove più.



- I.** Una volta terminato, rilasciare il pollice dallo stantuffo ed estrarre delicatamente la siringa dalla pelle.



#### Passaggio 4: Procedure finali

**J.** Gettare la siringa usata ed il cappuccio dell'ago.



- **Non** riutilizzare la siringa usata.
- **Non** utilizzare eventuali residui di medicinale presenti nella siringa usata.
- Riporre la siringa di SOLYMBIC in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l'uso. **Non** gettare (smaltire) la siringa nei rifiuti domestici.
- Discutere con il medico o il farmacista dei metodi adeguati di smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali.
- **Non** riciclare la siringa o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti e non gettarli nei rifiuti domestici.

**Importante:** Tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**K.** Esaminare il sito d'iniezione.

Se si nota la presenza di sangue, tenervi premuto sopra un batuffolo di cotone o una garza. **Non** strofinare il sito d'iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### SOLYMBIC 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita adalimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una Scheda di Allerta per il Paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di SOLYMBIC e durante il trattamento con SOLYMBIC. Conservi questa Scheda di Allerta per il Paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è SOLYMBIC e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SOLYMBIC
3. Come usare SOLYMBIC
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SOLYMBIC
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è SOLYMBIC e a cosa serve**

SOLYMBIC contiene la sostanza attiva adalimumab, un agente immuno soppressivo selettivo.

SOLYMBIC è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite associata ad entesite in bambini dai 6 ai 17 anni di età, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica, della psoriasi, dell'idrosadenite suppurativa, psoriasi pediatrica (pazienti con peso dai 23 ai 28 kg o 47 kg e maggiore), della malattia di Crohn in adulti e bambini, della colite ulcerosa e dell'uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio. È un farmaco che riduce il processo infiammatorio di queste malattie. Il principio attivo, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano prodotto da colture cellulari. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano ad altre proteine.

Adalimumab si lega a una proteina specifica (il fattore di necrosi tumorale o TNF $\alpha$ ) che è presente ad elevati livelli in malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide, l'artrite associata ad entesite, la spondilite anchilosante, la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, la psoriasi, l'idrosadenite suppurativa, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa e l'uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio.

#### Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.



SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se ha un'artrite reumatoide di grado da moderato a severo, possono essere inizialmente assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato SOLYMBIC per trattare l'artrite reumatoide.

SOLYMBIC può essere anche utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

SOLYMBIC rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente SOLYMBIC è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, SOLYMBIC può essere somministrato da solo.

#### Artrite associata ad entesite

L'artrite associata ad entesite è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite associata ad entesite nei bambini e negli adolescenti di 6-17 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato SOLYMBIC per il trattamento dell'artrite associata ad entesite.

#### Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

SOLYMBIC è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà SOLYMBIC per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

#### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è un'infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

SOLYMBIC è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. SOLYMBIC rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

#### Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

SOLYMBIC è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. SOLYMBIC è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti con peso dai 23 kg ai 28 kg o di 47 kg o maggiore nei quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

### Idrosadenite suppurativa

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

SOLYMBIC è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti. SOLYMBIC può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia.

### Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infezione del tratto digerente.

SOLYMBIC è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato SOLYMBIC per ridurre la sintomatologia tipica della malattia di Crohn.

### Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è un'infezione dell'intestino.

SOLYMBIC è usato per trattare la colite ulcerosa negli adulti. Se è affetto da colite ulcerosa assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà SOLYMBIC per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

### Uveite non infettiva che interessa il fondo dell'occhio

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. SOLYMBIC è impiegato per il trattamento di adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio. Questa infiammazione porta a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). SOLYMBIC agisce riducendo questa infiammazione.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare SOLYMBIC**

### **Non usi SOLYMBIC:**

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in presenza di un'infezione grave, compresa la tubercolosi attiva (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare SOLYMBIC:

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più SOLYMBIC e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con SOLYMBIC. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con SOLYMBIC. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di SOLYMBIC.
- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con SOLYMBIC. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua anamnesi e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test alla tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella Scheda di Allerta per il Paziente. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi. La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi. Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.
- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- Comunichi al medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di SOLYMBIC può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.
- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di SOLYMBIC. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con SOLYMBIC. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.
- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo SOLYMBIC. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di SOLYMBIC.
- Se è affetto da o sviluppa malattie demielinizzanti come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con SOLYMBIC. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.
- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con SOLYMBIC. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di SOLYMBIC, si consiglia, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. Se ha assunto SOLYMBIC durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo

di SOLYMBIC durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con SOLYMBIC, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico riguardo a eventuali problemi di cuore sia passati che presenti. Se appaiono nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico.
- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule ematiche sufficiente e tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un'emorragia. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facilità di emorragie o pallore, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.
- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tipo di tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tipo di tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo). Se lei assume SOLYMBIC, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, in alcuni pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con SOLYMBIC. Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico. Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di neoplasie, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Cronica Ostruttiva (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

### **Bambini e adolescenti**

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare SOLYMBIC.
- Non usare la penna preriempita da 40 mg se altre dosi rispetto a 40 mg sono raccomandate.

### **Altri medicinali e SOLYMBIC**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

SOLYMBIC può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Lei non deve prendere SOLYMBIC in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

## **Gravidanza e allattamento**

Gli effetti di SOLYMBIC nelle donne in gravidanza non sono noti, per cui l'uso di SOLYMBIC in donne in gravidanza non è raccomandato. Si consiglia di evitare gravidanze usando un'adeguata misura contraccettiva durante il trattamento con SOLYMBIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con SOLYMBIC. Se si verifica una gravidanza, deve consultare il medico.

Non è noto se SOLYMBIC passi nel latte materno.

Se sta allattando al seno, lei deve interrompere l'allattamento durante la terapia con SOLYMBIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultimo trattamento con SOLYMBIC. Se ha assunto SOLYMBIC durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di SOLYMBIC durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni vedere la sezione relativa alla vaccinazione).

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

SOLYMBIC può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di SOLYMBIC, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

## **SOLYMBIC contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per la dose da 0,8 ml, cioè è praticamente "senza sodio".

## **3. Come usare SOLYMBIC**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante**

SOLYMBIC è iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo). Il normale dosaggio in pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con SOLYMBIC. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, SOLYMBIC può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con SOLYMBIC, il medico può decidere di prescrivere 40 mg ogni settimana.

### **Bambini con artrite associata ad entesite**

La dose raccomandata di SOLYMBIC per i pazienti con artrite associata ad entesite, di età compresa tra 6 e 17 anni, dipende dall'altezza e dal peso del bambino. Il medico del suo bambino le indicherà la dose corretta da utilizzare.

### Adulti con psoriasi

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con SOLYMBIC per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Bambini o adolescenti affetti da psoriasi a placche

La dose raccomandata di SOLYMBIC per pazienti dai 4 ai 17 anni con psoriasi a placche dipende dal peso del bambino. SOLYMBIC non deve essere usato in pazienti con peso dai 23 kg ai 28 kg o di 47 kg o maggiore. Il medico del suo bambino le indicherà la dose corretta da utilizzare.

### Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg lo stesso giorno) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

### Adulti con malattia di Crohn

La dose abituale in caso di malattia di Crohn è inizialmente di 80 mg seguiti da 40 mg a settimane alterne, due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Bambini o adolescenti con malattia di Crohn

#### Bambini o adolescenti che pesano meno di 40 kg:

Il regime di dose abituale è di 40 mg all'inizio seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (come due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Da lì in poi, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Non usare la penna preriempita da 40 mg per dispensare la dose da 20 mg in bambini o adolescenti con malattia di Crohn e peso corporeo inferiore a 40 kg. Per la somministrazione della dose da 20 mg utilizzare la soluzione iniettabile in siringa preriempita da 20 mg.

#### Bambini o adolescenti che pesano 40 kg o più:

Il regime di dose abituale è di 80 mg all'inizio seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (come quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per 2 giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi.

Da lì in poi, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 40 mg ogni settimana.

### Adulti con colite ulcerosa

La dose abituale di SOLYMBIC per gli adulti affetti da colite ulcerosa è pari a 160 mg inizialmente (la dose può essere somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana.

### Adulti con uveite non infettiva

La dose abituale per gli adulti affetti da uveite non infettiva è una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi SOLYMBIC per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con SOLYMBIC. SOLYMBIC può essere somministrato in monoterapia.

### **Modo e via di somministrazione**

SOLYMBIC è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

### **Se usa più SOLYMBIC di quanto deve**

Se accidentalmente inietta SOLYMBIC più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

### **Se dimentica di usare SOLYMBIC**

Se dimentica di fare un'iniezione, se lo deve iniettare non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

### **Se interrompe il trattamento con SOLYMBIC**

La decisione di interrompere l'uso di SOLYMBIC deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di SOLYMBIC.

### **Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:**

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà ad inghiottire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

**Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:**

- segni di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;
- sdoppiamento della vista;
- debolezza delle braccia o gambe;
- gonfiore o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);
- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini;
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- vampate;
- ematoma;
- tosse;
- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);



- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e delle fauci);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):

- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si verificano quando si riducono le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori;
- tumori del sistema linfatico;
- melanoma;
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- sdoppiamento della vista;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazione notturna;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;

- infiammazioni.

**Effetti indesiderati rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000):

- leucemia (neoplasia maligna a carico del sistema ematopoietico a livello periferico (sangue) e midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale;
- epatite;
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (i sintomi precoci includono malessere, febbre, cefalea ed eruzione cutanea);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;
- presenza di autoanticorpi nel sangue.

**Effetti indesiderati rari** (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000):

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- insufficienza epatica.

## **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare SOLYMBIC**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna di SOLYMBIC può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La penna preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene SOLYMBIC**

- Il principio attivo è adalimumab. Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di SOLYMBIC e contenuto della confezione**

SOLYMBIC è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1, 2, 4 o 6 penne preriempite monouso SureClick.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

**Produttore**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlanda

**Produttore**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.  
Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  
Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.  
Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

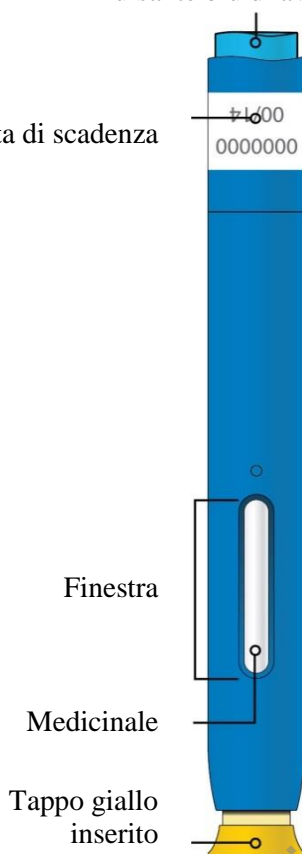

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso:  
 SOLYMBIC, penna preriempita monouso SureClick  
 Per uso sottocutaneo

### Guida alle parti

Prima dell'uso	Dopo l'uso
<p>Pulsante blu di avvio</p> <p>Data di scadenza</p>  <p>Finestra</p> <p>Medicinale</p> <p>Tappo giallo inserito</p>	<p>Data di scadenza</p>  <p>Finestra gialla (iniezione completa)</p> <p>Dispositivo di sicurezza giallo</p> <p>Tappo giallo disinserito</p>

**Importante:** L'ago è all'interno

### Importante

**Prima di usare una penna preriempita di SOLYMBIC, leggere queste informazioni:**

#### Utilizzo della penna preriempita di SOLYMBIC

- È importante non cercare di eseguire autonomamente l'iniezione senza che lei o la persona che la assiste siate stati prima addestrati.
- **Non** utilizzare una penna preriempita di SOLYMBIC se è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della penna preriempita di SOLYMBIC potrebbero essersi rotte anche se il danno non le è visibile. Usare una penna preriempita di SOLYMBIC nuova.
- Il cappuccio copriago della penna preriempita di SOLYMBIC contiene gomma naturale secca, che contiene lattice. Informare l'operatore sanitario se è allergico al lattice.

### Passaggio 1: Preparazione

**A.** Estrarre una penna preriempita di SOLYMBIC dalla confezione.

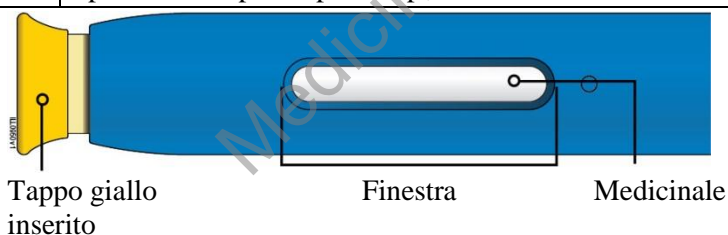
Estrarre la penna preriempita dalla scatola in posizione verticale e con cautela.

Se la scatola contiene altre penne preriempite ancora inutilizzate, riporla in frigorifero.

Per un'iniezione più confortevole, lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per **15-30** minuti prima di praticare l'iniezione.

- **Non** rimettere la penna preriempita in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di riscaldare la penna preriempita utilizzando fonti di calore come l'acqua calda o il forno a microonde.
- **Non** agitare la penna preriempita.
- **Non** togliere il cappuccio giallo dalla penna preriempita.

**B.** Ispezionare la penna preriempita di SOLYMBIC.



**Osservandolo dall'apposita finestra, assicurarsi che il medicinale sia trasparente, da incolore a leggermente giallo.**

- **Non** usare la penna preriempita se:
  - Il medicinale è torbido e di colore alterato o contiene frammenti o particelle.
  - Una qualsiasi parte è crepata o rotta.
  - La penna preriempita è caduta su una superficie rigida.
  - Il cappuccio giallo non è presente o non è saldamente fissato.
  - La data di scadenza indicata sull'etichetta è stata superata.

In tutti questi casi, usare una nuova penna preriempita.

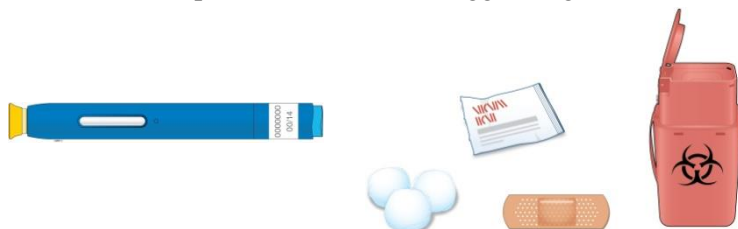
**C.** Radunare tutto il necessario per eseguire l'iniezione.

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.

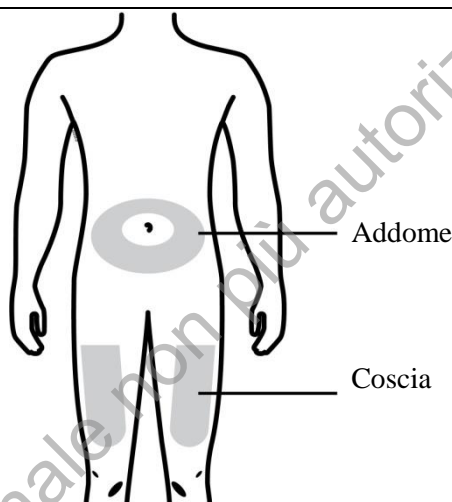
Su una superficie pulita e ben illuminata, posizionare una penna preriempita nuova:

Altri articoli necessari, ma non inclusi nella confezione:

- Batuffoli imbevuti di alcool
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



**D.** Preparazione e pulizia del sito d'iniezione.



**Lei può utilizzare:**

- La coscia
- L'addome, ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

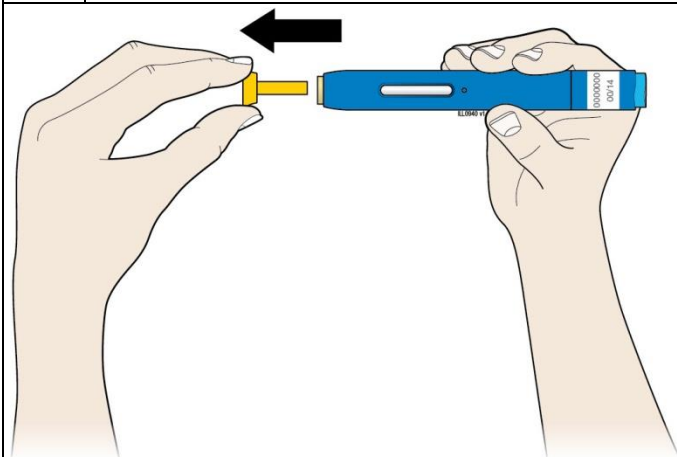
Pulire il sito con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle.

- **Non** toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione.
- Se fosse necessario utilizzare lo stesso sito di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.
  - **Non** eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.
- In caso di psoriasi, evitare di praticare l'iniezione direttamente nella parte di pelle rialzata, spessa, arrossata o squamosa o su una lesione.



## Passaggio 2: Preparazione per l'iniezione

- E.** Non appena si è pronti ad eseguire l'iniezione, togliere il cappuccio giallo tirandolo in modo deciso.

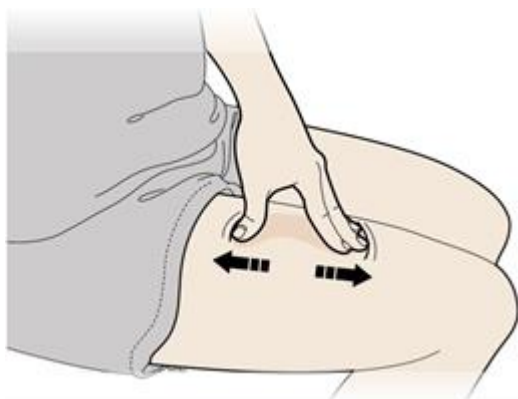


È normale notare la presenza di una goccia di liquido sull'estremità dell'ago o sul dispositivo di sicurezza giallo.

- **Non** ruotare o piegare il cappuccio giallo.
- **Non** riposizionare il cappuccio giallo sulla penna preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio giallo dalla penna preriempita fino a quando non si è pronti a praticare l'iniezione.

<b>F.</b>	Distendere la pelle o formare una plica per creare una superficie d'iniezione sicura.
-----------	---

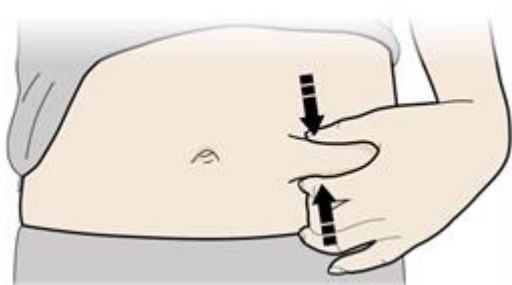
#### Metodo della distensione



Stendere bene la pelle muovendo il pollice e le altre dita in direzioni opposte, in modo da creare un'area larga circa **5** centimetri.

**OPPURE**

#### Metodo della plica

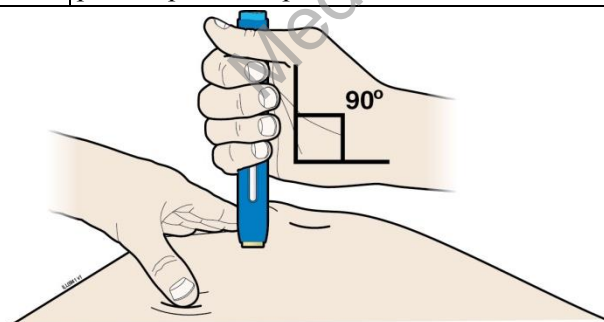


Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una plica larga circa **5** centimetri.

**Importante:** Tenere la pelle tesa o afferrare saldamente la plica durante l'iniezione.

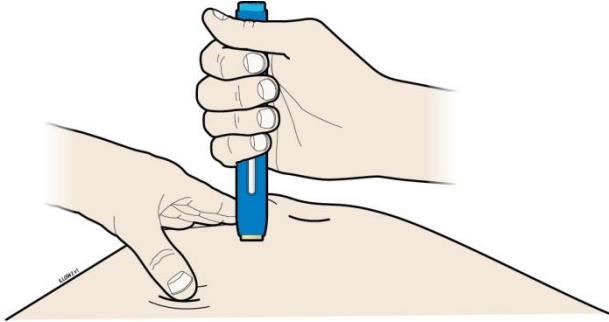
### Passaggio 3: Praticare l'iniezione

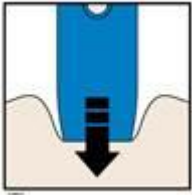
- |           |   |
|-----------|---|
| <b>G.</b> | Tenere la pelle distesa o la plica. Dopo aver tolto il cappuccio giallo, <b>posizionare</b> la penna preriempita sulla pelle con un'inclinazione di 90 gradi. |
|-----------|---|



**Importante:** Per il momento non toccare il pulsante di avvio blu.

<b>H.</b>	<b>Premere</b> con decisione la penna preriempita sulla pelle finchè non smette di muoversi.
-----------	--





**Premere verso il basso**

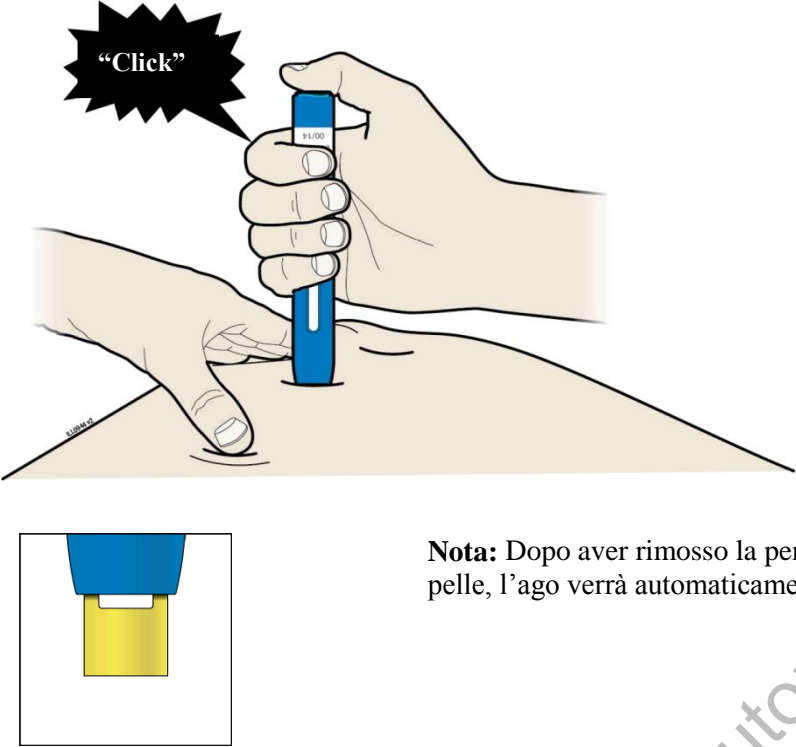
**Importante:** Premere verso il basso il più possibile, ma non toccare il pulsante di avvio blu fino a che non si è pronti a praticare l'iniezione.

<b>I.</b>	Non appena si è pronti a praticare l'iniezione, <b>premere</b> il pulsante di avvio blu.
-----------	--


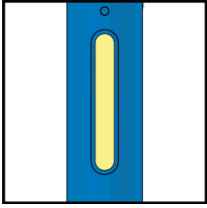


Medicinale non più autorizzato

<b>J.</b>	Continuare a <b>premere</b> verso il basso sulla pelle. L'iniezione potrebbe richiedere circa 10 secondi.
-----------	---



**Circa 10 secondi**

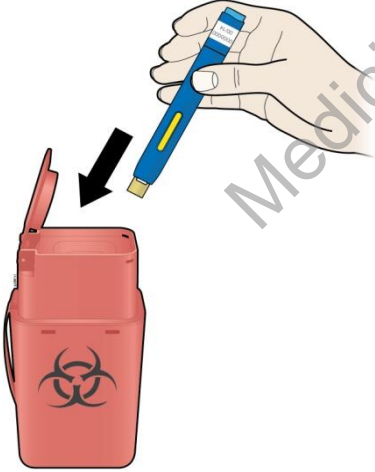
La finestra diventerà gialla una volta completata l'iniezione

**Nota:** Dopo aver rimosso la penna preriempita dalla pelle, l'ago verrà automaticamente ricoperto.

**Importante:** Quando si rimuove la penna preriempita, se la finestra non è diventata gialla, o se si ha l'impressione che il farmaco sia ancora in fase di iniezione, significa che non si è ricevuta una dose intera. Contattare immediatamente il medico.

#### Passaggio 4: Procedure finali

<b>K.</b>	Gettare la penna preriempita e il cappuccio giallo.
-----------	---



- Riporre la penna preriempita in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l'uso. **Non** gettare (smaltire) la penna preriempita nei rifiuti domestici.
- Discutere con il medico o il farmacista dei metodi adeguati di smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali.
- **Non** riutilizzare la penna preriempita.
- **Non** riciclare la penna preriempita o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti e non gettarli nei rifiuti domestici.

**Importante:** Tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

<b>L.</b>	Esaminare il sito d'iniezione.
Se si nota la presenza di sangue, tenervi premuto sopra un batuffolo di cotone o una garza. <b>Non</b> strofinare il sito d'iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.	

Medicinale non più autorizzato